



สำหรับเด็กที่มีอายุ 6 เดือนไปจนถึง 4 ปี
เจือจางก่อนใช้

โคเมอร์เนตี (COMIRNATY™)

1. ชื่อผลิตภัณฑ์

โคเมอร์เนตี (Comirnaty™)

ชนิดสายพันธุ์โอไมครอน XBB.1.5 (ขนาด 3 ไมโครกรัม)/โดส

ชนิดเข้มข้นสำหรับกระจายตัวสำหรับฉีด (Concentrate for dispersion for injection)

วัคซีนเอ็มอาร์เอ็นเอ (mRNA Vaccine) สำหรับป้องกันโรคโควิด-19 (นิวคลีโอไซด์ที่ถูกดัดแปลง)

2. ปริมาณและคุณสมบัติของตัวยาสำคัญ

ใน 1 โดส (0.2 มิลลิลิตร) ของวัคซีนเอ็มอาร์เอ็นเอโควิด-19 (ห่อหุ้มด้วยอนุภาคไขมันขนาดนาโน) (COVID-19 mRNA Vaccine (embedded in lipid nanoparticles)) ประกอบด้วย แร็กซีโทซินามะแรน (Raxtozinameran) 3 ไมโครกรัม

ยานี้บรรจุในขวดแก้วสำหรับใช้หลายครั้ง (multi-dose vial) ที่มีฝาสีแดง และต้องเจือจางก่อนใช้

ภายหลังการเจือจาง ใน 1 ขวด (0.4 มิลลิลิตร) บรรจุวัคซีนโดสละ 0.2 มิลลิลิตรจำนวน 10 โดส ดูหัวข้อ 4.2. ขนาดยาและวิธีการใช้ยา และ 6.6. ข้อควรระวังพิเศษในการกำจัดและการบริหารจัดการอื่น ๆ

แร็กซีโทซินามะแรน เป็น 5'-capped messenger RNA (mRNA) สายเดี่ยว (Single-stranded) ที่ผลิตขึ้นโดย cell-free transcription นอกห้องกาย (in vitro) จากแม่แบบดีเอ็นเอที่ตรงกัน (corresponding DNA templates) เข้าสู่โปรตีนหนาม (viral spike [S]) ของไวรัส SARS-CoV-2 (ชนิดสายพันธุ์โอไมครอน XBB.1.5)

ส่วนประกอบอื่น ๆ ดูหัวข้อ 6.1. รายการตัวยาไม่สำคัญ

3. ลักษณะและรูปแบบยาทางเภสัชกรรม

ยาชนิดเข้มข้นสำหรับกระจายตัวสำหรับฉีด (ยาเข้มข้นปราศจากเชื้อ)

วัคซีนแช่แข็งชนิดกระจายตัวที่มีสีขาวยิ่งสีออกเหลืองอ่อน (pH 6.9 - 7.9)

4. คุณสมบัติทางคลินิก

4.1. ข้อบ่งใช้

โคเมอร์เนตชนิดสายพันธุ์โอไมครอน XBB.1.5 (ขนาด 3 ไมโครกรัม)/โดส ชนิดเข้มข้นสำหรับกระจายตัวสำหรับฉีด มีข้อบ่งใช้สำหรับฉีดเพื่อกระตุ้นให้ร่างกายสร้างภูมิคุ้มกันในเด็กทารกและเด็กอายุ 6 เดือนถึง 4 ปี เพื่อป้องกันโรคโควิด-19 ที่เกิดจากเชื้อไวรัสโคโรนา (SARS-CoV-2)

4.2. ขนาดยาและวิธีการใช้ยา

ขนาดยา

เด็กทารกและเด็กที่มีอายุ 6 เดือนถึง 4 ปีที่ไม่มีประวัติของการได้รับวัคซีน primary course สำหรับป้องกันโรคโควิด-19 ครบทุกเข็ม หรือติดเชื้อ SARS-CoV-2 มาก่อน

แผนการฉีดโคเมอร์เนตชนิดสายพันธุ์โอไมครอน XBB.1.5 (ขนาด 3 ไมโครกรัม)/โดส ให้ฉีดวัคซีนหลังเจ็องจา ยาแล้วเข้าทางกล้ามเนื้อในขนาด 0.2 มิลลิลิตร จำนวน 3 ครั้งสำหรับ primary course การฉีดวัคซีนเข็มที่ 2 ควรให้หลังจากการฉีดเข็มแรก 3 สัปดาห์ แล้วตามด้วยการฉีดวัคซีนเข็มที่ 3 หลังจากฉีดวัคซีนเข็มที่ 2 ไปแล้วอย่างน้อย 8 สัปดาห์ (ดูหัวข้อ 4.4. คำเตือนพิเศษและข้อควรระวังในการใช้ยา และ 5.1. คุณสมบัติทางเภสัชพลศาสตร์)

หากเด็กย่างเข้าสู่อายุ 5 ปี ในระหว่างช่วงการฉีดวัคซีนแต่ละเข็มใน primary course เด็กควรรับการฉีดวัคซีน primary course ให้ครบทุกเข็มที่ขนาดยาเดียวกัน คือ 3 ไมโครกรัม

เด็กทารกและเด็กที่มีอายุ 6 เดือนถึง 4 ปีที่มีประวัติของการได้รับวัคซีน primary course สำหรับป้องกันโรคโควิด-19 ครบทุกเข็ม หรือติดเชื้อ SARS CoV-2 มาก่อน

แผนการฉีดโคเมอร์เนตชนิดสายพันธุ์โอไมครอน XBB.1.5 (ขนาด 3 ไมโครกรัม)/โดส ประกอบด้วยการฉีดวัคซีนหลังเจ็องจาแล้วเข้าทางกล้ามเนื้อในขนาด 0.2 มิลลิลิตร จำนวนครั้งเดียวในเด็กทารกและเด็กที่มีอายุ 6 เดือนถึง 4 ปี

สำหรับผู้ที่เคยได้รับวัคซีนป้องกันโรคโควิด-19 มาก่อน ควรได้รับวัคซีนโคเมอร์เนตชนิดสายพันธุ์โอไมครอน XBB.1.5 ห่างอย่างน้อย 3 เดือนหลังจากได้รับวัคซีนป้องกันโรคโควิด-19 เข็มล่าสุด

ผู้ที่มีภูมิคุ้มกันบกพร่องอย่างรุนแรงที่มีอายุ 6 เดือนถึง 4 ปี

อาจฉีดวัคซีนเพิ่มเติมให้แก่ผู้ที่มีภูมิคุ้มกันบกพร่องอย่างรุนแรงตามแนวทางปฏิบัติที่แนะนำของแต่ละประเทศ (ดูหัวข้อ 4.4. คำเตือนพิเศษและข้อควรระวังในการใช้ยา)

การเปลี่ยนวัคซีน

วัคซีนสำหรับ primary course อาจประกอบด้วยโคเมอร์เนตี โคเมอร์เนตีชนิดสายพันธุ์ดั้งเดิม/สายพันธุ์โอไมครอน BA.4-5 หรือโคเมอร์เนตีชนิดสายพันธุ์โอไมครอน XBB.1.5 อย่างใดอย่างหนึ่ง (หรือสามารถใช้ร่วมกันได้) แต่ต้องไม่เกินจำนวนโดสรวมของ primary course ที่จำเป็นต้องฉีด ควรฉีดวัคซีนสำหรับ primary course ครั้งเดียวเท่านั้น

ยังไม่มีข้อมูลของการใช้วัคซีนป้องกันโรคโควิด-19 จากผู้ผลิตรายอื่นแทนโคเมอร์เนตี

เด็ก

มีสูตรตำรับยาสำหรับเด็กอายุ 5 ถึง 11 ปี ทุกรายละเอียดในเอกสารกำกับยาสำหรับสูตรตำรับยาอื่น

ยังไม่มีข้อมูลด้านประสิทธิผลและความปลอดภัยของวัคซีนในเด็กทารกที่อายุต่ำกว่า 6 เดือน

วิธีการใช้ยา

ควรฉีดโคเมอร์เนตีชนิดสายพันธุ์โอไมครอน XBB.1.5 (ขนาด 3 ไมโครกรัม)/โดส ชนิดเข้มข้นสำหรับกระจายตัวสำหรับฉีด ภายหลังจากเจ็จจาแล้วเข้ากล้ามเนื้อเท่านั้น (ดูหัวข้อ 6.6. ข้อควรระวังพิเศษในการกำจัดและการบริหารจัดการอื่น ๆ)

หลังเจ็จจาแล้ว โคเมอร์เนตีชนิดสายพันธุ์โอไมครอน XBB.1.5 1 ขวดบรรจุวัคซีน 10 โดส โดสละ 0.2 มิลลิลิตร เพื่อให้ได้วัคซีน 10 โดสจาก 1 ขวด ควรใช้กระบอกฉีดยาและ/หรือเข็มฉีดยาที่มีปริมาตรยาตกค้างต่ำ (low dead-volume) กระบอกฉีดยาและเข็มฉีดยาที่มีปริมาตรยาตกค้างต่ำควรมีปริมาตรยาตกค้างไม่เกิน 35 ไมโครลิตร หากใช้กระบอกฉีดยาและเข็มฉีดยาแบบมาตรฐาน วัคซีน 1 ขวดอาจมีปริมาตรไม่เพียงพอในการดูดวัคซีนสำหรับการฉีดโดสที่ 10

ในทุกการฉีด โดยไม่คำนึงถึงประเภทของกระบอกฉีดยาและเข็มฉีดยา มีข้อกำหนดดังนี้

- ขนาดวัคซีนสำหรับฉีดแต่ละโดส ต้องมีปริมาตร 0.2 มิลลิลิตร
- หากปริมาณวัคซีนที่เหลืออยู่ในขวดวัคซีนไม่เพียงพอสำหรับการฉีดวัคซีนเต็มโดสที่ขนาด 0.2 มิลลิลิตร ให้ทิ้งขวดวัคซีนและวัคซีนใด ๆ ที่เหลือในขวด
- ห้ามนำวัคซีนจากหลายขวดวัคซีนมารวมกัน

ในเด็กทารกที่มีอายุตั้งแต่ 6 เดือน ถึงไม่เกิน 12 เดือน แนะนำให้ฉีดวัคซีนที่บริเวณกล้ามเนื้อต้นขาข้างในผู้ที่มีอายุ 1 ปีขึ้นไป แนะนำให้ฉีดวัคซีนที่บริเวณกล้ามเนื้อต้นขาข้างหรือบริเวณกล้ามเนื้อเดลทอยด์

ห้ามฉีดวัคซีนเข้าทางหลอดเลือดดำ ใต้ผิวหนัง หรือเข้าชั้นผิวหนัง

ห้ามผสมวัคซีนนี้ในกระบอกฉีดยาเดียวกันกับวัคซีนหรือผลิตภัณฑ์ยาชนิดอื่น

สำหรับข้อควรระวังก่อนฉีดวัคซีน ดูหัวข้อ 4.4. คำเตือนพิเศษและข้อควรระวังในการใช้ยา

สำหรับคำแนะนำในการละลายวัคซีน วิธีการเจือจาง การจัดการ และการทิ้งวัคซีน ดูหัวข้อ 6.6. ข้อควรระวังพิเศษในการกำจัดและการบริหารจัดการอื่น ๆ

4.3. ข้อห้ามใช้

ห้ามใช้โคเมอร์เนตี ในผู้ที่แพ้ตัวยา หรือส่วนประกอบตัวใดตัวหนึ่งของวัคซีนนี้ (ดูหัวข้อ 6.1. รายการตัวยาไม่สำคัญ)

4.4. คำเตือนพิเศษและข้อควรระวังในการใช้ยา

การตรวจสอบย้อนกลับ

เพื่อการปรับปรุงการตรวจสอบย้อนกลับของผลิตภัณฑ์ยาชีววัตถุ ควรบันทึกชื่อและรุ่นการผลิตของวัคซีนที่ให้อย่างชัดเจน

ภาวะภูมิไวเกินและการแพ้

มีรายงานพบเหตุการณ์การแพ้แบบ anaphylaxis ควรมีการเตรียมความพร้อมตลอดเวลาสำหรับการดูแลและให้การรักษาที่เหมาะสมในกรณีที่มีการแพ้ยาขั้นรุนแรง (anaphylactic reaction) หลังการฉีดวัคซีน

แนะนำให้มีการติดตามอาการอย่างใกล้ชิดอย่างน้อยที่สุด 30 นาทีหลังฉีดวัคซีน ไม่ควรฉีดวัคซีนเข็มต่อ ๆ ไปให้กับผู้ที่เกิดการแพ้ยาขั้นรุนแรงหลังการฉีดวัคซีนโคเมอร์เนตีในครั้งก่อนหน้า

กล้ามเนื้อหัวใจอักเสบและเยื่อหุ้มหัวใจอักเสบ

พบความเสี่ยงของการเกิดภาวะกล้ามเนื้อหัวใจอักเสบและเยื่อหุ้มหัวใจอักเสบเพิ่มขึ้นหลังจากการฉีดโคเมอร์เนตี ภาวะเหล่านี้สามารถเกิดขึ้นเพียงไม่กี่วันหลังจากการฉีดวัคซีนและส่วนใหญ่เกิดอาการภายใน 14 วันพบได้บ่อยโดยเฉพาะภายหลังจากฉีดวัคซีนเข็มที่ 2 และพบได้บ่อยในเพศชายวัยหนุ่ม จากข้อมูลที่มีอยู่พบว่าการดำเนินโรคของภาวะกล้ามเนื้อหัวใจอักเสบและเยื่อหุ้มหัวใจอักเสบภายหลังจากได้รับวัคซีนไม่แตกต่างจากการดำเนินโรคของภาวะกล้ามเนื้อหัวใจอักเสบหรือเยื่อหุ้มหัวใจอักเสบที่พบโดยทั่วไป (ดูหัวข้อ 4.8. อาการไม่พึงประสงค์)

บุคลากรทางการแพทย์ควรระมัดระวังและสังเกตอาการและอาการแสดงของภาวะกล้ามเนื้อหัวใจอักเสบและเยื่อหุ้มหัวใจอักเสบ ผู้ที่รับการฉีดวัคซีน (รวมถึงผู้ปกครองหรือผู้ดูแล) ควรได้รับคำอธิบายถึงวิธีการสังเกต

อาการตนเองเพื่อสามารถแจ้งแพทย์ได้ทันทั่วทั้งที่หากมีอาการที่อาจบ่งชี้ถึงภาวะกล้ามเนื้อหัวใจอักเสบหรือเยื่อหุ้มหัวใจอักเสบ เช่น การเจ็บหน้าอก (แบบเฉียบพลันและอาการคงอยู่) หายใจสั้น หรือใจสั้นภายหลังจากการฉีดวัคซีน

บุคลากรทางการแพทย์ควรดำเนินการตามแนวทางปฏิบัติหรือปรึกษาแพทย์เฉพาะทางเพื่อวินิจฉัยและรักษาภาวะดังกล่าว

อาการที่เป็นผลจากความวิตกกังวล

อาการที่เป็นผลจากความวิตกกังวลรวมถึง ปฏิกริยาของเส้นประสาททวารกัส (หมดสติ) ภาวะหายใจถี่เร็วกว่าปกติ (hyperventilation) หรือปฏิกริยาอันเนื่องมาจากความเครียด (เช่น มึนงง ใจสั้น หัวใจเต้นเร็วขึ้น ความดันโลหิตเปลี่ยนแปลง ความรู้สึกสัมผัสเพี้ยน (paraesthesia) ความรู้สึกที่ไวต่อการสัมผัสลดลง (hypoesthesia) และเหงื่อออก) สามารถเกิดขึ้นร่วมกับการฉีดวัคซีน ปฏิกริยาอันเนื่องมาจากความเครียดเกิดขึ้นเพียงชั่วคราว และสามารถหายได้เอง ควรแจ้งผู้รับวัคซีนว่าต้องแจ้งต่อผู้ให้บริการวัคซีนทำการประเมินหากเกิดอาการเหล่านี้ขึ้น จึงเป็นสิ่งสำคัญที่จะต้องมีความระมัดระวังเพื่อหลีกเลี่ยงการบาดเจ็บจากการเป็นลม

ความเจ็บป่วยที่กำลังเป็นอยู่

เช่นเดียวกับวัคซีนชนิดอื่น ๆ ควรเลื่อนการฉีดวัคซีนออกไปในผู้ที่มีอาการไข้สูงเฉียบพลันหรือการติดเชื้อเฉียบพลัน อย่างไรก็ตาม ไม่ควรเลื่อนการฉีดวัคซีนออกไป หากพบอาการของการติดเชื้อเพียงเล็กน้อย เช่น หวัด และ/หรือ มีไข้ต่ำ ๆ

ภาวะเกล็ดเลือดต่ำและความผิดปกติของการแข็งตัวของเลือด

เช่นเดียวกับยาฉีดเข้ากล้ามเนื้ออื่น ๆ ควรฉีดวัคซีนด้วยความระมัดระวังในผู้ที่ได้รับยาต้านการแข็งตัวของเลือด หรือผู้ที่มีภาวะเกล็ดเลือดต่ำ หรือผู้ที่มีความผิดปกติเกี่ยวกับการแข็งตัวของเลือดใด (เช่น โรคฮีโมฟีเลีย) เนื่องจากอาจเกิดภาวะเลือดออกหรือจ้ำเลือดหลังจากการฉีดเข้ากล้ามเนื้อในบุคคลเหล่านี้

ผู้ที่มีภูมิคุ้มกันบกพร่อง

ยังไม่ได้ทำการประเมินประสิทธิผลและความปลอดภัยของวัคซีนในผู้ที่มีภูมิคุ้มกันบกพร่อง รวมถึงผู้ที่ได้รับการรักษาด้วยยากดภูมิคุ้มกัน ประสิทธิภาพของโคเมอร์เนตซินชนิดสายพันธุ์โอไมครอน XBB.1.5 อาจลดลงในผู้ที่มีภูมิคุ้มกันบกพร่อง

ระยะเวลาการป้องกันโรค

ยังไม่ทราบระยะเวลาในการป้องกันโรคของวัคซีนที่ชัดเจนเนื่องจากยังคงอยู่ระหว่างการวิจัย

ข้อจำกัดของประสิทธิผลของวัคซีน

เช่นเดียวกับวัคซีนอื่น การฉีดวัคซีนโคเมอร์เนตชนิดสายพันธุ์โอไมครอน XBB.1.5 อาจไม่ได้ป้องกันโรคในผู้รับวัคซีนทุกราย ผู้ที่ฉีดวัคซีนอาจไม่ได้รับการป้องกันอย่างเต็มที่จนกว่าจะได้รับวัคซีนไปแล้ว 7 วัน

4.5. อันตรกิริยากับยาอื่น ๆ และอันตรกิริยาอื่น ๆ

ยังไม่มีการศึกษาอันตรกิริยา

ยังไม่มีการศึกษาการฉีดวัคซีนโคเมอร์เนตชนิดสายพันธุ์โอไมครอน XBB.1.5 ร่วมกับวัคซีนอื่น

4.6. การเจริญพันธุ์ การใช้ในสตรีมีครรภ์ และสตรีระหว่างให้นมบุตร

โคเมอร์เนตชนิดสายพันธุ์โอไมครอน XBB.1.5 (ขนาด 3 ไมโครกรัม)/โดส ชนิดเข้มข้นสำหรับกระจายตัวสำหรับฉีดไม่มีข้อบ่งชี้สำหรับผู้ที่มีอายุมากกว่า 5 ปี

สำหรับรายละเอียดการใช้ยาในผู้ที่มีอายุมากกว่า 5 ปี โปรดดูเอกสารกำกับยาสำหรับสูตรตำรับที่เกี่ยวข้อง

4.7. ผลต่อความสามารถในการขับขี่และทำงานกับเครื่องจักรกล

โคเมอร์เนตชนิดสายพันธุ์โอไมครอน XBB.1.5 ไม่มีผลหรือมีผลต่อความสามารถในการขับขี่ยานพาหนะ จักรยาน และการทำงานเกี่ยวกับเครื่องจักรกลน้อย แต่อย่างไรก็ตามอาการไม่พึงประสงค์บางอย่างที่มีระบุในหัวข้อ 4.8. อาการไม่พึงประสงค์ อาจส่งผลกระทบต่อความสามารถในการขับขี่ยานพาหนะ จักรยาน และการทำงานเกี่ยวกับเครื่องจักรกล

4.8. อาการไม่พึงประสงค์

บทสรุปข้อมูลด้านความปลอดภัย

ข้อมูลความปลอดภัยของโคเมอร์เนตชนิดสายพันธุ์โอไมครอน XBB.1.5 ได้รับการอนุมานมาจากข้อมูลความปลอดภัยของวัคซีนโคเมอร์เนตรุ่นก่อน

โคเมอร์เนต

เด็กทารกที่มีอายุ 6 ถึง 23 เดือน – หลังได้รับวัคซีน 3 เข็ม

ในการวิเคราะห์ข้อมูลของการศึกษาที่ 3 (ระยะที่ 2/3) เด็กทารก 1,776 ราย (ได้รับโคเมอร์เนตที่ได้รับการอนุมัติในขั้นต้น ขนาด 3 ไมโครกรัม 1,178 ราย และได้รับยาหลอก 598 ราย) มีอายุ 6 ถึง 23 เดือน จากข้อมูลในระยะติดตามผลที่มีการปกปิดข้อมูลและมีกลุ่มควบคุมด้วยยาหลอกไปจนถึงวันที่ตัดข้อมูล ณ วันที่ 29 เมษายน 2565 ได้ทำการติดตามผลในเด็กทารก 570 รายที่มีอายุ 6 ถึง 23 เดือนซึ่งได้รับวัคซีน primary

course จำนวน 3 เข็ม (ได้รับโคเมอร์เนติขนาด 3 ไมโครกรัม 386 ราย และได้รับยาหลอก 184 ราย) เป็นเวลา
มาตรฐาน 1.3 เดือนหลังจากที่ได้รับวัคซีนเข็มที่ 3

อาการไม่พึงประสงค์ที่พบบ่อยที่สุดในเด็กทารกที่มีอายุ 6 ถึง 23 เดือนซึ่งได้รับวัคซีน primary course เข็มใดก็ตาม
รวมถึง อาการหงุดหงิดง่าย (มากกว่าร้อยละ 60) ง่วงซึม (มากกว่าร้อยละ 40) ความอยากอาหารลดลง
(มากกว่าร้อยละ 30) กัดเจ็บบริเวณที่ฉีดยา (มากกว่าร้อยละ 20) ผิวหนังแดงบริเวณที่ฉีดยาและมีไข้ (มากกว่า
ร้อยละ 10)

เด็กที่มีอายุ 2 ถึง 4 ปี - หลังได้รับวัคซีน 3 เข็ม

ในการวิเคราะห์ข้อมูลของการศึกษาที่ 3 (ระยะที่ 2/3) เด็ก 2,750 ราย (ได้รับโคเมอร์เนติขนาด 3 ไมโครกรัม
1,835 ราย และได้รับยาหลอก 915 ราย) มีอายุ 2 ถึง 4 ปี จากข้อมูลในระยะติดตามผลที่มีการปกปิดข้อมูลยา
และมีกลุ่มควบคุมด้วยยาหลอกไปจนถึงวันที่ตัดข้อมูล ณ วันที่ 29 เมษายน 2565 ได้ทำการติดตามผลในเด็ก
886 รายที่มีอายุ 2 ถึง 4 ปีซึ่งได้รับวัคซีน primary course จำนวน 3 เข็ม (ได้รับโคเมอร์เนติขนาด
3 ไมโครกรัม 606 ราย และได้รับยาหลอก 280 ราย) เป็นเวลามาตรฐาน 1.4 เดือนหลังจากที่ได้รับวัคซีนเข็มที่ 3

อาการไม่พึงประสงค์ที่พบบ่อยที่สุดในเด็กที่มีอายุ 2 ถึง 4 ปีซึ่งได้รับวัคซีน primary course เข็มใดก็ตาม
รวมถึง อาการปวดบริเวณที่ฉีดยาและอ่อนล้า (มากกว่าร้อยละ 40) ผิวหนังแดงบริเวณที่ฉีดยาและมีไข้
(มากกว่าร้อยละ 10)

เด็กอายุ 5 ถึง 11 ปี (กล่าวคือ เด็กอายุ 5 ปีแต่ไม่เกิน 12 ปี) - หลังได้รับวัคซีน 2 เข็ม

ในการศึกษาที่ 3 เด็กอายุ 5 ถึง 11 ปี ได้รับวัคซีนโคเมอร์เนติ ขนาด 10 ไมโครกรัมอย่างน้อยที่สุด 1 เข็ม
จำนวนทั้งสิ้น 3,109 ราย และเด็กอายุ 5 ถึง 11 ปี ได้รับยาหลอก จำนวนทั้งสิ้น 1,538 ราย ในเวลาที่ทำกร
วิเคราะห์ข้อมูลของการศึกษาที่ 3 ระยะ 2/3 โดยมีข้อมูลจนถึงวันที่ตัดข้อมูล ณ วันที่ 20 พฤษภาคม 2565
มีอาสาสมัครเด็กจำนวน 2,206 ราย (ได้รับโคเมอร์เนติ ขนาด 10 ไมโครกรัม 1,481 รายและได้รับยาหลอก
725 ราย) ได้รับการติดตามผลเป็นระยะเวลามากกว่าหรือเท่ากับ 4 เดือนหลังจากที่ได้รับวัคซีนเข็มที่ 2
ในระยะติดตามผลที่ปกปิดข้อมูลยาและมีกลุ่มควบคุมเป็นยาหลอก การประเมินความปลอดภัยในการศึกษาที่ 3
ยังคงอยู่ระหว่างการดำเนินการ

ข้อมูลความปลอดภัยโดยรวมของโคเมอร์เนติในผู้เข้าร่วมการศึกษาที่มีอายุ 5 ถึง 11 ปีมีความคล้ายคลึงกับที่
พบในผู้เข้าร่วมการศึกษาที่มีอายุ 16 ปีขึ้นไป อาการไม่พึงประสงค์ที่พบบ่อยที่สุดในเด็กอายุ 5 ถึง 11 ปีที่ได้รับ
วัคซีน 2 เข็ม คือ อาการปวดบริเวณที่ฉีดยา (มากกว่าร้อยละ 80) อ่อนล้า (มากกว่าร้อยละ 50) ปวดศีรษะ
(มากกว่าร้อยละ 30) ผิวหนังแดงและบวมบริเวณที่ฉีดยา (มากกว่าหรือเท่ากับร้อยละ 20) ปวดกล้ามเนื้อ
หนาวสั่น และท้องเสีย (มากกว่าร้อยละ 10)

เด็กอายุ 5 ถึง 11 ปี (กล่าวคือ เด็กอายุ 5 ปีแต่ไม่เกิน 12 ปี) – หลังได้รับวัคซีนเข็มกระตุ้น

กลุ่มย่อยของเด็กอายุ 5 ถึง 11 ปีที่เข้าร่วมในการศึกษาที่ 3 จำนวนทั้งสิ้น 401 ราย ซึ่งได้รับโคเมอร์เนตขนาด 10 ไมโครกรัมเป็นวัคซีนเข็มกระตุ้นอย่างน้อย 5 เดือน (ช่วง 5 ถึง 9 เดือน) หลังจากได้รับวัคซีน primary series ครบแล้ว การวิเคราะห์กลุ่มย่อยของการศึกษาที่ 3 ระยะ 2/3 อิงตามข้อมูลจนถึงวันที่ตัดข้อมูลในวันที่ 22 มีนาคม 2565 (ค่ามัธยฐานของระยะเวลาในการติดตามอาการอยู่ที่ 1.3 เดือน)

ข้อมูลความปลอดภัยโดยรวมสำหรับวัคซีนเข็มกระตุ้นคล้ายคลึงกับข้อมูลความปลอดภัยที่พบหลังจากการฉีดวัคซีน primary course อาการไม่พึงประสงค์ที่พบบ่อยที่สุดในเด็กอายุ 5 ถึง 11 ปีคือ อาการปวดบริเวณที่ฉีดยา (มากกว่าร้อยละ 70) อ่อนล้า (มากกว่าร้อยละ 40) ปวดศีรษะ (มากกว่าร้อยละ 30) ปวดกล้ามเนื้อ หนาวสั่น ผื่นแดงและบวมบริเวณที่ฉีดยา (มากกว่าร้อยละ 10)

ผู้ที่มีอายุ 12 ถึง 15 ปี - หลังได้รับวัคซีน 2 เข็ม

ในการวิเคราะห์ข้อมูลการติดตามผลด้านความปลอดภัยระยะยาวในการศึกษาที่ 2 มีผู้ที่มีอายุ 12 ถึง 15 ปี จำนวน 2,260 ราย (ได้รับโคเมอร์เนต 1,131 รายและได้รับยาหลอก 1,129 ราย) ได้มีการติดตามอาการเป็นเวลามากกว่าหรือเท่ากับ 4 เดือนหลังจากที่ได้รับวัคซีนเข็มที่ 2 จำนวน 1,559 ราย (786 รายได้รับโคเมอร์เนต และ 773 รายได้รับยาหลอก) ทั้งนี้ การประเมินความปลอดภัยในการศึกษาที่ 2 ยังไม่สิ้นสุดการศึกษา

ข้อมูลความปลอดภัยโดยรวมของโคเมอร์เนตในวัยรุ่นที่มีอายุ 12 ถึง 15 ปีมีความคล้ายคลึงกับที่พบในผู้เข้าร่วมการศึกษาที่มีอายุ 16 ปีขึ้นไป อาการไม่พึงประสงค์ที่พบบ่อยที่สุดในผู้ที่มีอายุ 12 ถึง 15 ปีซึ่งได้รับวัคซีน 2 เข็มคือ อาการปวดบริเวณที่ฉีดยา (มากกว่าร้อยละ 90) อ่อนเพลียและปวดศีรษะ (มากกว่าร้อยละ 70) ปวดกล้ามเนื้อและหนาวสั่น (มากกว่าร้อยละ 40) ปวดข้อและมีไข้ (มากกว่าร้อยละ 20)

ผู้เข้าร่วมการศึกษาที่มีอายุตั้งแต่ 16 ปีขึ้นไป – หลังได้รับวัคซีน 2 เข็ม

ในการศึกษาที่ 2 มีผู้เข้าร่วมการศึกษา จำนวน 22,026 ราย เป็นผู้ที่มีอายุ 16 ปีขึ้นไปและได้รับโคเมอร์เนต ขนาด 30 ไมโครกรัมอย่างน้อย 1 เข็ม ส่วนผู้เข้าร่วมการศึกษา จำนวน 22,021 รายเป็นผู้ที่มีอายุตั้งแต่ 16 ปีขึ้นไปที่ได้รับยาหลอก (โดยมี 138 ราย และ 145 ราย เป็นผู้ที่มีอายุ 16 และ 17 ปีในกลุ่มที่รับวัคซีนและยาหลอก ตามลำดับ) ทั้งนี้ มีผู้เข้าร่วมการศึกษา จำนวน 20,519 ราย เป็นผู้ที่มีอายุ 16 ปีขึ้นไปที่ได้รับโคเมอร์เนตครบ 2 เข็ม

ณ เวลาที่ทำการวิเคราะห์ข้อมูลของการศึกษาที่ 2 ซึ่งตัดข้อมูลในวันที่ 13 มีนาคม 2564 สำหรับระยะติดตามผลแบบปกปิดข้อมูลจนถึงวันที่เปิดเผยข้อมูลของกลุ่มที่ได้รับยาหลอกเป็นกลุ่มควบคุม มีผู้เข้าร่วมการศึกษาที่มีอายุ 16 ปีขึ้นไปที่มีการติดตามผลทั้งสิ้น 25,651 ราย (ร้อยละ 58.2) (เป็นผู้ที่ได้รับโคเมอร์เนต 13,031 ราย และยาหลอก 12,620 ราย) เป็นเวลานานกว่าหรือเท่ากับ 4 เดือนหลังจากรับวัคซีนเข็มที่ 2 โดยในจำนวนนี้จะมีผู้เข้าร่วมการศึกษาทั้งสิ้น 15,111 ราย (เป็นผู้ที่ได้รับโคเมอร์เนต 7,704 ราย และยาหลอก 7,407 ราย) ที่มีอายุ 16 ถึง 55 ปี และผู้เข้าร่วมการศึกษาทั้งสิ้น 10,540 ราย (เป็นผู้ที่ได้รับโคเมอร์เนต 5,327 ราย และยาหลอก 5,213 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 รายที่ได้รับโคเมอร์เนตี ซึ่งมีผลการตรวจ SARS-CoV-2 ในเลือดเป็นบวกที่จุดเริ่มต้นการศึกษามีความใกล้เคียงกับที่ได้พบในกลุ่มประชากรทั่วไป

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 ผู้เข้าร่วมการศึกษาที่ได้รับวัคซีนเข็มกระตุ้นมีค่ามัธยฐานของระยะเวลาในการติดตามอาการอยู่ที่ 8.3 เดือน (ช่วง 1.1 ถึง 8.5 เดือน) และผู้เข้าร่วมการศึกษา 301 รายได้รับการติดตามอาการเป็นระยะเวลามากกว่าหรือเท่ากับ 6 เดือนหลังจากที่ได้รับวัคซีนเข็มกระตุ้นไปจนถึงวันที่ตัดข้อมูล (22 พฤศจิกายน 2564)

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

ในการศึกษาที่ 4 ซึ่งเป็นการศึกษาการฉีดวัคซีนเข็มกระตุ้นที่มีกลุ่มควบคุมเป็นยาหลอก ผู้เข้าร่วมการศึกษาที่มีอายุตั้งแต่ 16 ปีขึ้นไปซึ่งได้ถูกเกณฑ์เข้ามาจากการศึกษาที่ 2 ได้รับวัคซีนโคเมอร์เนตีเข็มกระตุ้น (5,081 ราย) หรือยาหลอก (5,044 ราย) หลังจากที่ได้รับโคเมอร์เนตีเข็มที่ 2 ไปแล้วอย่างน้อย 6 เดือน โดยรวมแล้ว ผู้เข้าร่วมการศึกษาที่ได้รับวัคซีนเข็มกระตุ้นมีค่ามัธยฐานของระยะเวลาในการติดตามอาการอยู่ที่ 2.8 เดือน (ช่วง 0.3 ถึง 7.5 เดือน) หลังจากที่ได้รับวัคซีนเข็มกระตุ้นในระยะการติดตามผลที่ปกปิดข้อมูลยาและมีกลุ่มควบคุมเป็นยาหลอกไปจนถึงวันที่ตัดข้อมูล (8 กุมภาพันธ์ 2565) จากผู้เข้าร่วมการศึกษาเหล่านี้ได้ติดตามอาการของผู้เข้าร่วมการศึกษา 1,281 ราย (ได้รับโคเมอร์เนตี 895 ราย และได้รับยาหลอก 386 ราย) หลังได้รับวัคซีนโคเมอร์เนตีเข็มกระตุ้นไปแล้วเป็นระยะเวลามากกว่าหรือเท่ากับ 4 เดือน ไม่พบอาการไม่พึงประสงค์ใหม่ของโคเมอร์เนตี

การฉีดวัคซีนเข็มกระตุ้นหลังการฉีดวัคซีน primary course สำหรับป้องกันโรคโควิด-19 ชนิดอื่นที่ได้รับอนุญาต

จากข้อมูลของการศึกษาอิสระ 5 การศึกษาในการใช้โคเมอร์เนตีเป็นวัคซีนเข็มกระตุ้นในผู้ที่ได้รับการฉีดวัคซีน primary course สำหรับป้องกันโรคโควิด-19 ชนิดอื่นที่ได้รับอนุญาตครบแล้ว (วัคซีนเข็มกระตุ้นต่างชนิดกัน) ไม่พบประเด็นใหม่ด้านความปลอดภัย

โคเมอร์เนตีสูตรที่ปรับให้เหมาะสำหรับสายพันธุ์โอไมครอน

เด็กทารกอายุ 6 ถึง 23 เดือน – หลังได้รับวัคซีนเข็มกระตุ้น (เข็มที่ 4)

ในกลุ่มย่อยของผู้เข้าร่วมการศึกษาจากการศึกษาที่ 6 (ระยะ 3) ผู้เข้าร่วมการศึกษามีอายุ 6 ถึง 23 เดือน จำนวน 39 ราย ซึ่งได้รับวัคซีนโคเมอร์เนตีครบ 3 เข็ม ได้รับวัคซีนโคเมอร์เนตีชนิดสายพันธุ์ดั้งเดิม/สายพันธุ์โอไมครอน BA.4-5 (1.5/1.5 ไมโครกรัม) เข็มกระตุ้น (เข็มที่ 4) หลังได้รับวัคซีนเข็มที่ 3 ไปแล้ว 2.1 ถึง 8.6 เดือน ผู้เข้าร่วมการศึกษาที่ได้รับโคเมอร์เนตีชนิดสายพันธุ์ดั้งเดิม/สายพันธุ์โอไมครอน BA.4-5 เข็มกระตุ้น (เข็มที่ 4) มีค่ามัธยฐานของระยะเวลาในการติดตามอาการอย่างน้อย 1.7 เดือน

ข้อมูลความปลอดภัยโดยรวมสำหรับวัคซีนโคเมอร์เนตีชนิดสายพันธุ์ดั้งเดิม/สายพันธุ์โอไมครอน BA.4-5 เข็มกระตุ้น (เข็มที่ 4) มีความคล้ายคลึงกับข้อมูลความปลอดภัยที่พบหลังจากได้รับวัคซีน 3 เข็ม อาการไม่พึงประสงค์ที่พบบ่อยที่สุดในผู้เข้าร่วมการศึกษามีอายุ 6 ถึง 23 เดือนคือ อาการหงุดหงิดง่าย (มากกว่าร้อยละ 20) ความอยากอาหารลดลง (มากกว่าร้อยละ 10) และง่วงซึม (มากกว่าร้อยละ 10)

เด็กอายุ 2 ถึง 4 ปี – หลังได้รับวัคซีนเข็มกระตุ้น (เข็มที่ 4)

ในกลุ่มย่อยของผู้เข้าร่วมการศึกษาจากการศึกษาที่ 6 (ระยะ 3) ผู้เข้าร่วมการศึกษามีอายุ 2 ถึง 4 ปีจำนวน 124 ราย ซึ่งได้รับวัคซีนโคเมอร์เนตีครบ 3 เข็ม ได้รับวัคซีนโคเมอร์เนตีชนิดสายพันธุ์ดั้งเดิม/สายพันธุ์โอไมครอน BA.4-5 (1.5/1.5 ไมโครกรัม) เข็มกระตุ้น (เข็มที่ 4) หลังได้รับวัคซีนเข็มที่ 3 ไปแล้ว 2.2 ถึง 8.6 เดือน ผู้เข้าร่วมการศึกษาที่ได้รับโคเมอร์เนตีชนิดสายพันธุ์ดั้งเดิม/สายพันธุ์โอไมครอน BA.4-5 เข็มกระตุ้น (เข็มที่ 4) มีค่ามัธยฐานของระยะเวลาในการติดตามอาการอย่างน้อย 1.8 เดือน

ข้อมูลความปลอดภัยโดยรวมสำหรับวัคซีนโคเมอร์เนตีชนิดสายพันธุ์ดั้งเดิม/สายพันธุ์โอไมครอน BA.4-5 เข็มกระตุ้น (เข็มที่ 4) มีความคล้ายคลึงกับข้อมูลความปลอดภัยที่พบหลังจากได้รับวัคซีน 3 เข็ม อาการไม่พึงประสงค์ที่พบบ่อยที่สุดในผู้เข้าร่วมการศึกษามีอายุ 2 ถึง 4 ปีคือ อาการปวดบริเวณที่ฉีดยา (มากกว่าร้อยละ 30) และอ่อนล้า (มากกว่าร้อยละ 20)

เด็กอายุ 5 ถึง 11 ปี (กล่าวคือ อายุ 5 แต่ไม่เกิน 12 ปี) – หลังได้รับวัคซีนเข็มกระตุ้น (เข็มที่ 4)

ในกลุ่มย่อยของผู้เข้าร่วมการศึกษาจากการศึกษาที่ 6 (ระยะ 3) ผู้เข้าร่วมการศึกษามีอายุ 5 ถึง 11 ปีจำนวน 113 ราย ซึ่งได้รับวัคซีนโคเมอร์เนตีครบ 3 เข็ม ได้รับวัคซีนชนิดสายพันธุ์ดั้งเดิม/สายพันธุ์โอไมครอน BA.4-5 (5/5 ไมโครกรัม) เข็มกระตุ้น (เข็มที่ 4) หลังได้รับวัคซีนเข็มที่ 3 ไปแล้ว 2.6 ถึง 8.5 เดือน ผู้เข้าร่วมการศึกษา

ที่ได้รับโคเมอร์เนตชนิดสายพันธุ์ดั้งเดิม/สายพันธุ์โอไมครอน BA.4-5 เข็มกระตุ้น (เข็มที่ 4) มีค่ามัธยฐานของระยะเวลาในการติดตามอาการอย่างน้อย 1.6 เดือน

ข้อมูลความปลอดภัยโดยรวมสำหรับวัคซีนโคเมอร์เนตชนิดสายพันธุ์ดั้งเดิม/สายพันธุ์โอไมครอน BA.4-5 เข็มกระตุ้น (เข็มที่ 4) มีความคล้ายคลึงกับข้อมูลความปลอดภัยที่พบหลังจากได้รับวัคซีน 3 เข็ม อาการไม่พึงประสงค์ที่พบบ่อยที่สุดในผู้เข้าร่วมการศึกษาที่มีอายุ 5 ถึง 11 ปีคือ อาการปวดบริเวณที่ฉีดยา (มากกว่าร้อยละ 60) อ่อนล้า (มากกว่าร้อยละ 40) ปวดศีรษะ (มากกว่าร้อยละ 20) และปวดกล้ามเนื้อ (มากกว่าร้อยละ 10)

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

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

ตารางแสดงอาการไม่พึงประสงค์จากการศึกษาทางคลินิกและการใช้วัคซีนภายหลังการอนุมัติในผู้ที่มีอายุตั้งแต่ 6 เดือนขึ้นไป

อาการไม่พึงประสงค์ที่พบในระหว่างการศึกษาทางคลินิกได้แสดงไว้ด้านล่างตามหมวดความถี่ต่อไปนี้

พบบ่อยมาก (มากกว่าหรือเท่ากับ 1/10)

พบบ่อย (มากกว่าหรือเท่ากับ 1/100 ถึงน้อยกว่า 1/10)

พบบ่อย (มากกว่าหรือเท่ากับ 1/1,000 ถึงน้อยกว่า 1/100)

พบน้อย (มากกว่าหรือเท่ากับ 1/10,000 ถึงน้อยกว่า 1/1,000)

พบน้อยมาก (น้อยกว่า 1/10,000)

ไม่ทราบความถี่ (ไม่สามารถประเมินได้จากข้อมูลที่มีอยู่)

ตารางที่ 1 : อาการไม่พึงประสงค์จากการศึกษาทางคลินิกของการใช้โคเมอร์เนติและการใช้วัคซีนภายหลังการอนุมัติในผู้ที่มีอายุตั้งแต่ 6 เดือนขึ้นไป

ระบบอวัยวะของร่างกาย	พบบ่อย ($\geq 1/10$)	พบบ่อย ($\geq 1/100$ ถึง $< 1/10$)	พบน้อย ($\geq 1/1,000$ ถึง $< 1/100$)	พบน้อย ($\geq 1/10,000$ ถึง $< 1/1,000$)	พบน้อยมาก ($< 1/10,000$)	ไม่ทราบความถี่ (ไม่สามารถประเมินได้จากข้อมูลที่มีอยู่)
ความผิดปกติของระบบเลือดและน้ำเหลือง		ภาวะต่อมน้ำเหลืองโต (lymphadenopathy ^a)				
ความผิดปกติของระบบภูมิคุ้มกัน			ปฏิกิริยาภูมิไวเกิน (ตัวอย่างเช่น ผื่นคัน ลมพิษ angioedema ^b)			การแพ้แบบ anaphylaxis
ความผิดปกติของเมตาบอลิซึมและโภชนาการ			ความอยากอาหารลดลง ^j			
ความผิดปกติทางจิต	หงุดหงิดง่าย ^k		นอนไม่หลับ			
ความผิดปกติของระบบประสาท	ปวดศีรษะ ง่วงซึม ^k		มีนงง ^d ง่วง	อัมพาตเฉียบพลันที่ใบหน้า (acute peripheral facial paralysis) ^c		ความรู้สึกร่วมสัมผัส เพี้ยน (paraesthesia) ^d ความรู้สึกร่วมสัมผัสที่ไวต่อการสัมผัสลดลง (hypoesthesia) ^d
ความผิดปกติของระบบหัวใจ					กล้ามเนื้อหัวใจอักเสบ ^d เยื่อหุ้มหัวใจอักเสบ ^d	
ความผิดปกติของระบบทางเดินอาหาร	ท้องเสีย ^d	คลื่นไส้ อาเจียน ^d				

ระบบอวัยวะของร่างกาย	พบบ่อยมาก ($\geq 1/10$)	พบบ่อย ($\geq 1/100$ ถึง $< 1/10$)	พบบ่อยน้อย ($\geq 1/1,000$ ถึง $< 1/100$)	พบน้อย ($\geq 1/10,000$ ถึง $< 1/1,000$)	พบน้อยมาก ($< 1/10,000$)	ไม่ทราบความถี่ (ไม่สามารถประเมินได้จากข้อมูลที่มีอยู่)
ความผิดปกติของผิวหนังและเนื้อเยื่อใต้ผิวหนัง			ภาวะเหงื่อออกมากผิดปกติ (hyperhidrosis) เหงื่อออกตอนกลางคืน			Erythema multiforme ^d
ความผิดปกติของกล้ามเนื้อและกระดูก และเนื้อเยื่อเกี่ยวพัน	ปวดข้อ ปวดกล้ามเนื้อ		ปวดตามแขนขา ^c			
ความผิดปกติของระบบสืบพันธุ์และเต้านม						ประจำเดือนมาผิดปกติ ^e
ความผิดปกติทั่วไปและสภาพของบริเวณที่ฉีดยา	ปวดบริเวณที่ฉีดยา กดเจ็บบริเวณที่ฉีดยา ^k อ่อนล้า หนาวสั่น มีไข้ บวมบริเวณที่ฉีดยา	ผิวหนังแดงบริเวณที่ฉีดยา ^h	อ่อนเพลีย ความรู้สึกไม่สบาย คันบริเวณที่ฉีดยา			อาการบวมมากผิดปกติที่แขนขาที่ฉีดวัคซีน ^d อาการบวมที่ใบหน้า ^g

- มีรายงานภาวะต่อมน้ำเหลืองโต (lymphadenopathy) บ่อยกว่าในผู้เข้าร่วมการศึกษาที่มีอายุ 5 ปีขึ้นไปหลังได้รับวัคซีนเข็มกระตุ้น (น้อยกว่าหรือเท่ากับร้อยละ 2.8) เมื่อเทียบกับหลังได้รับวัคซีน primary (น้อยกว่าหรือเท่ากับร้อยละ 0.9)
- ความถี่ในการพบ angioedema คือ พบน้อย
- 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
- อาการไม่พึงประสงค์ที่รายงานภายหลังการอนุมัติให้ใช้
- อ้างถึงแขนขาที่ฉีดวัคซีน
- พบอาการไข้หลังการฉีดวัคซีนเข็มที่ 2 ได้บ่อยกว่า เมื่อเทียบกับเข็มแรก
- มีรายงานการเกิดอาการบวมที่ใบหน้าในผู้รับวัคซีนที่เคียดฟิลเลอร์ใต้ผิวหนังหลังวัคซีนออกวางจำหน่ายในท้องตลาด
- พบการเกิดผิวหนังแดงบริเวณที่ฉีดยาได้บ่อยมากในผู้เข้าร่วมการศึกษาที่มีอายุ 6 เดือนถึง 11 ปี

- i. ความถี่ในการพบผื่นคือ พบบ่อยในผู้เข้าร่วมการศึกษาที่มีอายุ 6 ถึง 23 เดือน
- j. ความถี่ของการพบความอยากอาหารลดลงคือ พบบ่อยมากในผู้เข้าร่วมการศึกษาที่มีอายุ 6 ถึง 23 เดือน
- k. ความหงุดหงิดง่าย กัดเจ็บบริเวณที่ฉีดยา และง่วงซึมพบในผู้เข้าร่วมการศึกษาที่มีอายุ 6 ถึง 23 เดือน
- l. 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 10,000 ราย ในเพศชายที่มีอายุ 12 – 29 ปี เมื่อเทียบกับผู้ที่ไม่ได้ฉีดวัคซีน ในอีกการศึกษาหนึ่ง ในช่วง 28 วันหลังจากการฉีดเข็มที่ 2 มีผู้ที่เกิดภาวะกล้ามเนื้อหัวใจอักเสบเพิ่มขึ้น 0.56 (ช่วงความเชื่อมั่น 95% 0.37-0.74) รายต่อ 10,000 ราย ในเพศชายที่มีอายุ 16 – 24 ปี เมื่อเทียบกับผู้ที่ไม่ได้ฉีดวัคซีน

ข้อมูลที่มีจำกัดบ่งชี้ว่าความเสี่ยงของการเกิดกล้ามเนื้อหัวใจอักเสบและเยื่อหุ้มหัวใจอักเสบหลังการฉีดวัคซีนโคเมอร์เนตีในเด็กที่มีอายุ 5 ถึง 11 ปีดูเหมือนว่าจะต่ำกว่าในเด็กที่มีอายุ 12 ถึง 17 ปี

การรายงานเหตุการณ์ที่สงสัยว่าจะเป็นอาการไม่พึงประสงค์

การรายงานอาการไม่พึงประสงค์ที่สงสัยหลังจากได้รับอนุญาตของผลิตภัณฑ์ยาเป็นสิ่งสำคัญ ช่วยให้เราสามารถตรวจสอบความสมดุลของประโยชน์/ความเสี่ยงของผลิตภัณฑ์อย่างต่อเนื่อง

4.9. การได้รับยาเกินขนาด

ข้อมูลการได้รับยาเกินขนาดได้มาจากผู้เข้าร่วมการศึกษา 52 ราย ที่รวมอยู่ในการศึกษาทางคลินิกซึ่งได้รับโคเมอร์เนตี 58 ไมโครกรัม เนื่องมาจากความผิดพลาดในการเจือจาง ผู้รับวัคซีนไม่ได้รายงานถึงการเพิ่มขึ้นของการก่อปฏิกิริยา (reactogenicity) หรืออาการไม่พึงประสงค์

ในกรณีของการได้รับยาเกินขนาด แนะนำให้ตรวจติดตามการทำงานของอวัยวะสำคัญในการคงชีพและอาจให้การรักษาตามอาการ

5. คุณสมบัติทางเภสัชวิทยา

5.1. คุณสมบัติทางเภสัชพลศาสตร์

กลุ่มการรักษาทางเภสัชวิทยา: วัคซีน วัคซีนไวรัส รหัส ATC: J07BN01

กลไกการออกฤทธิ์

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

ประสิทธิผลทางคลินิก

โคเมอร์เนตีที่ปรับให้เหมาะสำหรับสายพันธุ์โอไมครอน

ความสามารถในการสร้างภูมิคุ้มกันในเด็กทารกและเด็กอายุ 6 เดือนถึง 4 ปี – หลังได้รับวัคซีนเข็มกระตุ้น (เข็มที่ 4)

ในการวิเคราะห์กลุ่มย่อยของผู้เข้าร่วมการศึกษาจากการศึกษาที่ 6 ผู้เข้าร่วมการศึกษาที่มีอายุ 6 เดือนถึง 4 ปี จำนวน 60 รายได้รับวัคซีนโคเมอร์เนตีชนิดสายพันธุ์ดั้งเดิม/สายพันธุ์โอไมครอน BA.4-5 (1.5/1.5 ไมโครกรัม) เข็มกระตุ้น (เข็มที่ 4) หลังจากที่ได้รับวัคซีนโคเมอร์เนตีชนิดเข็มขั้นสำหรับกระจายตัว ขนาด 3 ไมโครกรัม จำนวน 3 เข็มมาก่อน ผลการศึกษารวมข้อมูลความสามารถในการสร้างภูมิคุ้มกันจากกลุ่มย่อยของผู้เข้าร่วมการศึกษาที่มีอายุ 6 เดือนถึง 4 ปีในการศึกษาที่ 3 ที่ใช้เป็นกลุ่มเปรียบเทียบ ซึ่งได้รับวัคซีนโคเมอร์เนตีชนิดเข็มขั้นสำหรับกระจายตัว ขนาด 3 ไมโครกรัม จำนวน 3 เข็ม

ที่ 1 เดือนหลังจากได้รับวัคซีนเข็มกระตุ้น (เข็มที่ 4) การฉีดวัคซีนโคเมอร์เนตีชนิดสายพันธุ์ดั้งเดิม/สายพันธุ์โอไมครอน BA.4-5 (1.5/1.5 ไมโครกรัม) เข็มกระตุ้น ได้กระตุ้นให้มีไตเตอร์หักล้างฤทธิ์จำเพาะต่อเชื้อสายพันธุ์โอไมครอน BA.4-5 ที่สูงกว่า (โดยไม่คำนึงถึงสถานะของเชื้อ SARS-CoV-2 ที่ค่าตั้งต้นของการศึกษา) เมื่อเทียบกับไตเตอร์ในกลุ่มเปรียบเทียบ ซึ่งได้รับวัคซีนโคเมอร์เนตีชนิดเข็มขั้นสำหรับกระจายตัว ขนาด 3 ไมโครกรัม จำนวน 3 เข็ม นอกจากนี้ วัคซีนโคเมอร์เนตีชนิดสายพันธุ์ดั้งเดิม/สายพันธุ์โอไมครอน BA.4-5 (1.5/1.5 ไมโครกรัม) ยังกระตุ้นให้มีไตเตอร์จำเพาะต่อสายพันธุ์อ้างอิงที่คล้ายคลึงกันเมื่อเทียบกับไตเตอร์ในกลุ่มเปรียบเทียบ

ผลการศึกษาด้านความสามารถในการสร้างภูมิคุ้มกันของวัคซีนหลังการฉีดวัคซีนเข็มกระตุ้นในผู้เข้าร่วมการศึกษาที่มีอายุ 6 เดือนถึง 4 ปีได้แสดงไว้ในตารางที่ 2

ตารางที่ 2. ค่าไตเตอร์เฉลี่ยเรขาคณิต – กลุ่มย่อยของการศึกษาที่ 6 – ผู้เข้าร่วมการศึกษาที่มีหรือไม่มีหลักฐานของการติดเชื้อ – อายุ 6 เดือนไปจนถึง 4 ปี – กลุ่มประชากรความสามารถในการสร้างภูมิคุ้มกันที่สามารถประเมินผลได้

การตรวจวิเคราะห์การหักล้างฤทธิ์ต่อเชื้อ SARS-CoV-2	กลุ่มอายุ	จุดเวลาในการเก็บตัวอย่าง ^a	กลุ่มวัคซีน (ตามที่ได้มอบหมาย/สุ่ม)			
			การศึกษาที่ 6 โคเมอร์เนตชนิดสายพันธุ์ดั้งเดิม/ สายพันธุ์โอมิครอน BA.4-5 ขนาด 1.5/1.5 มก. เข็มที่ 4 และที่ 1 เดือนหลังจากฉีด วัคซีนเข็มที่ 4		การศึกษาที่ 3 โคเมอร์เนต ขนาด 3 มก. เข็มที่ 3 และที่ 1 เดือนหลังจาก ฉีดวัคซีนเข็มที่ 3	
			n ^b	GMT ^c (95% CI ^e)	n ^b	GMT ^c (95% CI ^e)
สายพันธุ์โอมิครอน BA.4-5 - NT50 (ค่าไตเตอร์) ^d	อายุ 6 เดือนถึง 4 ปี	ก่อนฉีดวัคซีน	54	192.5 (120.4, 307.8)	54	70.5 (51.1, 97.2)
		ที่ 1 เดือน	58	1695.2 (1151.8, 2494.9)	54	607.9 (431.1, 857.2)
สายพันธุ์อ้างอิง - NT50 (ค่าไตเตอร์) ^d	อายุ 6 เดือนถึง 4 ปี	ก่อนฉีดวัคซีน	57	2678.1 (1913.0, 3749.2)	53	776.8 (536.4, 1125.0)
		ที่ 1 เดือน	58	9733.0 (7708.2, 12289.6)	53	9057.3 (7223.4, 11356.8)

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

- การเก็บตัวอย่างเลือดตามจุดเวลาที่กำหนดไว้ตามเกณฑ์การวิจัย
- n = จำนวนของผู้เข้าร่วมการศึกษาที่มีผลการตรวจวิเคราะห์ที่ถูกต้องและแน่นอนสำหรับการทดสอบที่ได้ระบุไว้ที่จุดเวลาในการเก็บตัวอย่างที่กำหนด
- GMTs และช่วงความเชื่อมั่นแบบ 2-sided ที่ 95% คำนวณโดยใช้การยกกำลังของลอการิทึมเฉลี่ยของไตเตอร์และช่วงความเชื่อมั่นที่สอดคล้องกัน (พิจารณาตาม Student t distribution) ผลการวิเคราะห์ที่ต่ำกว่า LLOQ ถูกกำหนดไว้ที่ 0.5 x LLOQ
- SARS-CoV-2 NT50 ถูกกำหนดโดยใช้การตรวจวิเคราะห์ 384-well assay platform (เชื้อสายพันธุ์ดั้งเดิม [USA-WA1/2020 ซึ่งถูกแยกเชื้อในเดือนมกราคม 2563] และเชื้อสายพันธุ์โอมิครอน B.1.1.529 สายพันธุ์ย่อย BA.4/BA.5) ที่ได้รับการตรวจสอบความถูกต้อง

ความสามารถในการสร้างภูมิคุ้มกันในเด็กที่มีอายุ 5 ถึง 11 ปี (กล่าวคืออายุ 5 ปี แต่ไม่เกิน 12 ปี) – หลังได้รับวัคซีนเข็มกระตุ้น (เข็มที่ 4)

ในการวิเคราะห์กลุ่มย่อยของผู้เข้าร่วมการศึกษาจากการศึกษาที่ 6 ผู้เข้าร่วมการศึกษามีอายุ 5 ถึง 11 ปี จำนวน 103 ราย ซึ่งได้รับชุดวัคซีนโคเมอร์เนตีจำนวน 2 เข็มใน primary course และเข็มกระตุ้นมาก่อน ได้รับวัคซีนโคเมอร์เนตีชนิดสายพันธุ์ดั้งเดิม/สายพันธุ์โอไมครอน BA.4-5 เข็มกระตุ้น (เข็มที่ 4) ผลการศึกษา รวมข้อมูลความสามารถในการสร้างภูมิคุ้มกันจากกลุ่มย่อยของผู้เข้าร่วมการศึกษามีอายุ 5 ถึง 11 ปีในการศึกษาที่ 3 ที่ใช้เป็นกลุ่มเปรียบเทียบ ซึ่งได้รับวัคซีนโคเมอร์เนตี 3 เข็ม ในผู้เข้าร่วมการศึกษามีอายุ 5 ถึง 11 ปี ซึ่งได้รับวัคซีนโคเมอร์เนตีชนิดสายพันธุ์ดั้งเดิม/สายพันธุ์โอไมครอน BA.4-5 เป็นวัคซีนเข็มที่ 4 และผู้เข้าร่วมการศึกษามีอายุ 5 ถึง 11 ปีที่ได้รับวัคซีนโคเมอร์เนตีเป็นวัคซีนเข็มที่ 3 นั้น พบว่าผู้เข้าร่วมการศึกษาร้อยละ 57.3 และร้อยละ 58.4 มีผลการตรวจ SARS-CoV-2 เป็นบวกที่ค่าตั้งต้นของการศึกษา ตามลำดับ

ในการตอบสนองทางภูมิคุ้มกันที่ 1 เดือนหลังได้รับวัคซีนเข็มกระตุ้น (เข็มที่ 4) โคเมอร์เนตีชนิดสายพันธุ์ดั้งเดิม/สายพันธุ์โอไมครอน BA.4-5 โดยทั่วไปแล้วกระตุ้นให้มีค่าไตเตอร์ที่หักล้างฤทธิ์ของเชื้อไวรัสที่คล้ายคลึงกันระหว่างค่าไตเตอร์ที่หักล้างฤทธิ์ของเชื้อไวรัสที่จำเพาะต่อเชื้อสายพันธุ์โอไมครอน BA.4/BA.5 กับค่าไตเตอร์ในกลุ่มเปรียบเทียบที่ได้รับวัคซีนโคเมอร์เนตี 3 เข็ม นอกจากนี้ โคเมอร์เนตีชนิดสายพันธุ์ดั้งเดิม/สายพันธุ์โอไมครอน BA.4-5 ยังกระตุ้นให้มีค่าไตเตอร์ที่จำเพาะต่อสายพันธุ์อ้างอิงที่คล้ายคลึงกันเมื่อเทียบกับค่าไตเตอร์ในกลุ่มเปรียบเทียบ

ผลเชิงความสามารถในการสร้างภูมิคุ้มกันจากวัคซีนหลังได้รับวัคซีนเข็มกระตุ้นในผู้เข้าร่วมการศึกษามีอายุ 5 ถึง 11 ปีได้แสดงไว้ในตารางที่ 3

ตารางที่ 3: การศึกษาที่ 6 – อัตราส่วนเฉลี่ยเรขาคณิตและค่าไตเตอร์เฉลี่ยเรขาคณิต – ผู้เข้าร่วมการศึกษาที่มีหรือไม่มีหลักฐานของการติดเชื้อ – อายุ 5 ถึง 11 ปี – กลุ่มประชากรความสามารถในการสร้างภูมิคุ้มกันที่สามารถประเมินผลได้

การตรวจวิเคราะห์การหักล้างฤทธิ์ของเชื้อ SARS-CoV-2	จุดเวลาที่เก็บตัวอย่าง ^a	กลุ่มวัคซีน (ตามที่ได้รับมอบหมาย/สุ่ม)				
		การศึกษาที่ 6 โคเมอร์เนตี (สายพันธุ์ดั้งเดิม/ สายพันธุ์โอไมครอน BA.4/BA.5) 10 มก. เข็มที่ 4 และที่ 1 เดือนหลังฉีดวัคซีนเข็มที่ 4		การศึกษาที่ 3 โคเมอร์เนตี 10 มก. เข็มที่ 3 และที่ 1 เดือนหลังฉีดวัคซีนเข็มที่ 3		การศึกษาที่ 6 โคเมอร์เนตี (สายพันธุ์ ดั้งเดิม/สายพันธุ์โอไมครอน BA.4/BA.5)/โคเมอร์เนตี 10 มก.
		n ^b	GMT ^c (95% CI ^c)	n ^b	GMT ^c (95% CI ^c)	GMR ^d (95% CI ^d)
สายพันธุ์โอไมครอน BA.4-5 - NT50 (ค่าไตเตอร์) ^e	ก่อนฉีดวัคซีน	102	488.3 (361.9, 658.8)	112	248.3 (187.2, 329.5)	-
	ที่ 1 เดือน	102	2189.9 (1742.8, 2751.7)	113	1393.6 (1175.8, 1651.7)	1.12 (0.92, 1.37)
สายพันธุ์อ้างอิง - NT50 (ค่าไตเตอร์) ^e	ก่อนฉีดวัคซีน	102	2904.0 (2372.6, 3554.5)	113	1323.1 (1055.7, 1658.2)	-
	ที่ 1 เดือน	102	8245.9 (7108.9, 9564.9)	113	7235.1 (6331.5, 8267.8)	-

คำย่อ: CI = ช่วงความเชื่อมั่น; GMR = อัตราส่วนเฉลี่ยเรขาคณิต; GMT = ค่าไตเตอร์เฉลี่ยเรขาคณิต; LLOQ = ขีดจำกัดล่างของการวัดเชิงปริมาณ; LS = กำลังสองน้อยที่สุด; N-binding = การจับกับนิวคลีโอโปรตีนของเชื้อ SARS-CoV-2; NT50 = ค่าไตเตอร์ที่หักล้างฤทธิ์ต่อเชื้อไวรัสที่ร้อยละ 50; SARS-CoV-2 = กลุ่มอาการทางระบบทางเดินหายใจเฉียบพลันที่มีอาการรุนแรงซึ่งเกิดจากเชื้อไวรัสโคโรนา 2

- การเก็บตัวอย่างเลือดตามจุดเวลาที่กำหนดไว้ตามเกณฑ์การวิจัย
- n = จำนวนของผู้เข้าร่วมการศึกษาที่มีผลการทดสอบที่ถูกต้องและแน่นอนสำหรับการทดสอบที่ได้รับไว้ที่จุดเวลาในการเก็บตัวอย่างที่กำหนด
- GMTs และช่วงความเชื่อมั่นแบบ 2-sided ที่ 95% คำนวณโดยการยกกำลังลอการิทึมเฉลี่ยของไตเตอร์และช่วงความเชื่อมั่นที่สอดคล้องกัน (พิจารณาตาม Student t distribution) ผลการทดสอบที่ต่ำกว่า LLOQ ถูกกำหนดให้เป็น $0.5 \times \text{LLOQ}$
- GMRs และช่วงความเชื่อมั่นแบบ 2-sided คำนวณโดยการยกกำลังความแตกต่างใน LS เฉลี่ยของการทดสอบและช่วงความเชื่อมั่นที่สอดคล้องกัน โดยพิจารณาตามการวิเคราะห์ผลการทดสอบที่แปลงข้อมูลในลอการิทึมโดยใช้โมเดลการวิเคราะห์การถดถอยเชิงเส้นโดยใช้ค่าไตเตอร์การหักล้างฤทธิ์ที่แปลงข้อมูลในลอการิทึมที่ค่าตั้งต้นของการศึกษา สถานะการติดเชื้อหลังการวัดค่าตั้งต้นของการศึกษา และกลุ่มวัคซีนเป็นตัวแปรร่วม
- ค่าไตเตอร์ที่หักล้างฤทธิ์ต่อเชื้อไวรัส 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

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 ซึ่งได้รับวัคซีนโคเมอร์เนตสำหรับชุด primary 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 ซึ่งพิจารณาตามความแตกต่างในอัตราการตอบสนองทางภูมิคุ้มกันในส่วนที่เกี่ยวข้องกับการตอบสนองของแอนติบอดีต่อต้านเชื้อสายพันธุ์โอไมครอน BA.4-5 และความไม่ด้อยกว่าของการตอบสนองทางภูมิคุ้มกันต่อเชื้อสายพันธุ์อ้างอิงที่พิจารณาตาม GMR (ตารางที่ 4)

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

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

ตารางที่ 4: 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								
การตรวจวิเคราะห์ การหักล้างฤทธิ์ของ เชื้อ SARS-CoV-2	การศึกษาที่ 5 โคเมอร์เนติชนิดสายพันธุ์ดั้งเดิม/ สายพันธุ์โอไมครอน BA.4-5				กลุ่มย่อยของ การศึกษาที่ 4 โคเมอร์เนติ		การเปรียบเทียบ กลุ่มอายุ	การเปรียบเทียบ กลุ่มวัคซีน
	อายุ 18 ถึง 55 ปี		อายุ 56 ปีขึ้นไป		อายุ 56 ปีขึ้นไป		โคเมอร์เนติชนิด สายพันธุ์ดั้งเดิม/ สายพันธุ์โอไมครอน BA.4-5 อายุ 18 ถึง 55 ปี/ อายุ 56 ปีขึ้นไป	อายุ 56 ปีขึ้นไป โคเมอร์เนติชนิด สายพันธุ์ดั้งเดิม/ สายพันธุ์ โอไมครอน BA.4-5 /โคเมอร์เนติ
	n ^a	GMT ^c (95% CI ^f)	n ^a	GMT ^b (95% CI ^b)	n ^a	GMT ^b (95% CI ^b)	GMR ^c (95% CI ^f)	GMR ^c (95% CI ^f)
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								
การตรวจวิเคราะห์ การหักล้างฤทธิ์ของ เชื้อ SARS-CoV-2	โคเมอร์เนติชนิดสายพันธุ์ดั้งเดิม/สาย พันธุ์โอไมครอน BA.4-5				กลุ่มย่อยของ การศึกษาที่ 4 โคเมอร์เนติ		การเปรียบเทียบ กลุ่มอายุ	การเปรียบเทียบ กลุ่มวัคซีน อายุ 56 ปีขึ้นไป
	อายุ 18 ถึง 55 ปี		อายุ 56 ปีขึ้นไป		อายุ 56 ปีขึ้นไป		โคเมอร์เนติชนิดสาย พันธุ์ดั้งเดิม/สาย พันธุ์โอไมครอน BA.4-5 อายุ 18 ถึง 55 ปี/ อายุ 56 ปีขึ้นไป	โคเมอร์เนติชนิด สายพันธุ์ดั้งเดิม/ สายพันธุ์โอ ไมครอน BA.4-5 /โคเมอร์เนติ
	N ^h	n ⁱ (%) (95% CI ^k)	N ^h	n ⁱ (%) (95% CI ^k)	N ^h	n ⁱ (%) (95% CI ^l)	ความแตกต่าง ^k (95% CI ^l)	ความแตกต่าง ^k (95% CI ^l)
สายพันธุ์โอไมครอน BA.4-5 - NT50 (ค่าไตเตอร์) ^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 = ค่าไตเตอร์ที่หักล้างฤทธิ์ต่อเชื้อไวรัสที่ร้อยละ 50; SARS-CoV-2 = กลุ่มอาการทางระบบทางเดินหายใจเฉียบพลันที่มีอาการรุนแรงซึ่งเกิดจากเชื้อไวรัสโคโรนา 2

หมายเหตุ: การตอบสนองทางภูมิคุ้มกันได้กำหนดให้เป็นการเพิ่มสูงขึ้นมากกว่าหรือเท่ากับ 4 เท่าจากค่าตั้งต้นของการศึกษา หากการวัดที่ค่าตั้งต้นของการศึกษามีค่าต่ำกว่า LLOQ ผลการตรวจวิเคราะห์หลังการฉีดวัคซีนที่มีค่ามากกว่าหรือเท่ากับ $4 \times \text{LLOQ}$ จะถือว่ามี การตอบสนองทางภูมิคุ้มกัน

- a. n = จำนวนของผู้เข้าร่วมการศึกษาที่มีผลการทดสอบที่ถูกต้องและแน่นอนสำหรับการทดสอบที่ได้ระบุไว้ที่จุดเวลาในการเก็บตัวอย่างที่กำหนด
- b. GMTs และช่วงความเชื่อมั่นแบบ 2-sided ที่ 95% คำนวณโดยการยกกำลังลอการิทึมเฉลี่ยของไตเตอร์และช่วงความเชื่อมั่นที่สอดคล้องกัน (พิจารณาตาม Student t distribution) ผลการทดสอบที่ต่ำกว่า LLOQ ถูกกำหนดให้เป็น $0.5 \times \text{LLOQ}$
- c. GMRs และช่วงความเชื่อมั่นแบบ 2-sided ที่ 95% คำนวณโดยการยกกำลังความแตกต่างใน LS เฉลี่ยและช่วงความเชื่อมั่นที่สอดคล้องกัน โดยพิจารณาตามการวิเคราะห์ค่าไตเตอร์การหักล้างฤทธิ์ที่แปลงข้อมูลในลอการิทึมโดยใช้โมเดลการวิเคราะห์การถดถอยเชิงเส้นในแง่ของค่าไตเตอร์การหักล้างฤทธิ์ที่ค่าตั้งต้นของการศึกษา (log scale) และกลุ่มวัคซีนหรือกลุ่มอายุ
- d. ค่าไตเตอร์ที่หักล้างฤทธิ์ต่อเชื้อไวรัส 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 อยู่ที่ มากกว่า 0.67
- f. ความเหนือกว่าจะบรรลุ หากขอบเขตล่างของช่วงความเชื่อมั่นแบบ 2-sided ที่ 95% สำหรับ GMR อยู่ที่ มากกว่า 1
- g. ความไม่ด้อยกว่าจะบรรลุ หากขอบเขตล่างของช่วงความเชื่อมั่นแบบ 2-sided ที่ 95% สำหรับ GMR อยู่ที่ มากกว่า 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 ที่ถูกแบ่งชั้นภูมิโดยหมวดหมู่ของไตเตอร์ที่หักล้างฤทธิ์ต่อเชื้อไวรัสที่ค่าตั้งต้นของการศึกษา (น้อยกว่าค่ามัธยฐาน, มากกว่าหรือเท่ากับค่ามัธยฐาน) สำหรับความแตกต่างในสัดส่วน ค่ามัธยฐานของไตเตอร์ที่หักล้างฤทธิ์ต่อเชื้อไวรัสที่ค่าตั้งต้นของการศึกษาคำนวณตามข้อมูลที่นำมารวมกันในกลุ่มเปรียบเทียบ 2 กลุ่ม
- m. ความไม่ด้อยกว่าจะบรรลุ หากขอบเขตล่างของช่วงความเชื่อมั่นแบบ 2-sided ที่ 95% สำหรับความแตกต่างในร้อยละของผู้เข้าร่วมการศึกษาที่มีการตอบสนองทางภูมิคุ้มกันอยู่ที่ มากกว่าร้อยละ -10
- n. ความไม่ด้อยกว่าจะบรรลุ หากขอบเขตล่างของช่วงความเชื่อมั่นแบบ 2-sided ที่ 95% สำหรับความแตกต่างในร้อยละของผู้เข้าร่วมการศึกษาที่มีการตอบสนองทางภูมิคุ้มกันอยู่ที่ มากกว่าร้อยละ -5

ตารางที่ 5: ค่าไตเตอร์เฉลี่ยเรขาคณิต – กลุ่มย่อยของผู้ที่ฉีดวัคซีนโคเมอร์เนตชนิดสายพันธุ์ดั้งเดิม/สายพันธุ์โอไมครอน BA.4-5 ของการศึกษาที่ 5 – ก่อนและที่ 1 เดือนหลังได้รับวัคซีนเข็มกระตุ้น (เข็มที่ 4) – ผู้เข้าร่วมการศึกษามีอายุ 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 = ค่าไตเตอร์ที่หักล้างฤทธิ์ต่อเชื้อไวรัสที่ร้อยละ 50; SARS-CoV-2 = กลุ่มอาการทางระบบทางเดินหายใจเฉียบพลันที่มีอาการรุนแรงซึ่งเกิดจากเชื้อไวรัสโคโรนา 2

- การเก็บตัวอย่างเลือดตามจุดเวลาที่กำหนดไว้ตามเกณฑ์การวิจัย
- n = จำนวนของผู้เข้าร่วมการศึกษาที่มีผลการทดสอบที่ถูกต้องและแน่นอนสำหรับการทดสอบที่ได้ระบุไว้ที่จุดเวลาในการเก็บตัวอย่างที่กำหนด
- GMTs และช่วงความเชื่อมั่นแบบ 2-sided ที่ 95% คำนวณโดยการยกกำลังลอการิทึมเฉลี่ยของไตเตอร์และช่วงความเชื่อมั่นที่สอดคล้องกัน (พิจารณาตาม Student t distribution) ผลการทดสอบที่ต่ำกว่า LLOQ ถูกกำหนดให้เป็น 0.5 × LLOQ
- ค่าไตเตอร์ที่หักล้างฤทธิ์ต่อเชื้อไวรัส 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

โคเมอร์เนต

การศึกษาที่ 2 เป็นการศึกษาด้านคลินิก ระยะที่ 1/2/3 แบบสุ่ม มีกลุ่มควบคุมเป็นยาหลอก ปกปิดข้อมูล ผู้สังเกตการณ์ที่ดำเนินการในหลายศูนย์ หลายประเทศ เพื่อหาขนาดยาที่เหมาะสม คัดเลือกผู้รับวัคซีน และประเมินประสิทธิผลในผู้เข้าร่วมการศึกษามีอายุตั้งแต่ 12 ปีขึ้นไป การสุ่มได้รับการแบ่งชั้นตามอายุ ดังนี้ อายุ 12 ถึง 15 ปี อายุ 16 ถึง 55 ปี หรืออายุ 56 ปีขึ้นไป โดยมีผู้เข้าร่วมการศึกษาน้อยร้อยละ 40 อยู่ในกลุ่มอายุมากกว่าหรือเท่ากับ 56 ปี การศึกษานี้คัดผู้เข้าร่วมการศึกษามีภูมิคุ้มกันบกพร่องและเป็นผู้ที่ได้รับ

การวินิจฉัยทางคลินิกหรือทางจุลชีววิทยาว่าเป็นโรคโควิด-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

ประสิทธิผลของวัคซีนในผู้เข้าร่วมการศึกษามีอายุตั้งแต่ 16 ปีขึ้นไป - หลังได้รับวัคซีน 2 เข็ม

ในส่วนของระยะที่ 2/3 ของการศึกษาที่ 2 จากข้อมูลที่เก็บสะสมจนถึงวันที่ 14 พฤศจิกายน 2563 ผู้เข้าร่วมการศึกษาประมาณ 44,000 ราย ถูกสุ่มอย่างเท่าเทียมกันและได้รับวัคซีนชนิดเอ็มอาร์เอ็นเอเพื่อป้องกันโรคโควิด-19 ที่ได้รับการอนุมัติในขั้นต้น หรือยาหลอก 2 เข็ม การวิเคราะห์ประสิทธิผลได้รวมผู้ที่ได้รับวัคซีนเข็มที่ 2 ภายใน 19 ถึง 42 วันหลังจากที่ฉีดวัคซีนเข็มแรก ผู้รับวัคซีนส่วนใหญ่ (ร้อยละ 93.1) ได้รับวัคซีนเข็มที่ 2 ภายใน 19 วันถึง 23 วันหลังจากที่ฉีดวัคซีนเข็มแรก ทั้งนี้ ผู้เข้าร่วมการศึกษาก็จะถูกติดตามผลนาน 24 เดือนหลังจากที่ได้รับวัคซีนเข็มที่ 2 เพื่อประเมินความปลอดภัยและประสิทธิผลต่อโรคโควิด-19 ในการศึกษาทางคลินิกนี้ ผู้เข้าร่วมการศึกษาก็จำเป็นต้องเว้นระยะเวลายอย่างน้อย 14 วันก่อนและหลังการฉีดวัคซีนไข้วัดใหญ่เพื่อที่จะได้รับยาหลอกหรือวัคซีนชนิดเอ็มอาร์เอ็นเอเพื่อป้องกันโรคโควิด-19 รวมทั้งจำเป็นต้องเว้นระยะเวลายอย่างน้อย 60 วันก่อนและหลังการรับผลิตภัณฑ์ที่ผลิตมาจากเลือด/พลาสมา หรืออิมมูโนโกลบูลินไปจนเสร็จสิ้นการสรุปข้อมูลการศึกษาเพื่อที่จะได้รับยาหลอกหรือวัคซีนชนิดเอ็มอาร์เอ็นเอเพื่อป้องกันโรคโควิด-19

ในการวิเคราะห์จุดยุติหลักทางด้านประสิทธิผลได้รวมผู้เข้าร่วมการศึกษา 36,621 รายที่มีอายุตั้งแต่ 12 ปีขึ้นไป (18,242 รายในกลุ่มที่รับวัคซีนเอ็มอาร์เอ็นเอสำหรับป้องกันโรคโควิด-19 และ 18,379 รายในกลุ่มที่ได้รับยาหลอก) โดยเป็นผู้ที่ไม่มีหลักฐานของการติดเชื้อ 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

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

ข้อมูลประสิทธิผลของวัคซีนแสดงไว้ใน ตารางที่ 6

ตารางที่ 6: ประสิทธิภาพของวัคซีน – การเกิดโรคโควิด-19 ครั้งแรกจาก 7 วันหลังจากได้รับวัคซีนเข็มที่ 2 โดยเรียงตามกลุ่มย่อยของอายุ – ผู้เข้าร่วมการศึกษาที่ไม่มีหลักฐานของการติดเชื้อก่อน 7 วันหลังจากที่ได้รับวัคซีนเข็มที่ 2 – ประชากรที่สามารถประเมินประสิทธิผลได้ (7 วัน)

การเกิดโรคโควิด-19 ครั้งแรกจาก 7 วันหลังจากที่ได้รับวัคซีนเข็มที่ 2 ในผู้เข้าร่วมการศึกษาที่ไม่มีหลักฐานของการติดเชื้อ SARS-CoV-2 มาก่อน*			
กลุ่มย่อย	วัคซีนเอ็มอาร์เอ็นเอ สำหรับป้องกัน โรคโควิด-19 N ^a = 18,198 ราย n1 ^b ระยะเวลาการเฝ้าระวัง ^c (n2 ^d)	ยาหลอก N ^a = 18,325 ราย n1 ^b ระยะเวลาการเฝ้าระวัง ^c (n2 ^d)	ประสิทธิผลของวัคซีน % (95% CI) ^e
ผู้เข้าร่วมการศึกษาทั้งหมด	8 2.214 (17,411)	162 2.222 (17,511)	95.0 (90.0, 97.9)
16 ถึง 64 ปี	7 1.706 (13,549)	143 1.710 (13,618)	95.1 (89.6, 98.1)
65 ปีขึ้นไป	1 0.508 (3,848)	19 0.511 (3,880)	94.7 (66.7, 99.9)
65 ถึง 74 ปี	1 0.406 (3,074)	14 0.406 (3,095)	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 = จำนวนผู้เข้าร่วมการศึกษาวิจัยในกลุ่มที่ระบุ
- n1 = จำนวนผู้เข้าร่วมการศึกษาวิจัยที่ตรงตามนิยามจุดยุติ

- c. ระยะเวลาในการเฝ้าระวังทั้งหมดในหน่วย 1,000 person-years สำหรับจุดยุติที่กำหนดของผู้เข้าร่วมการศึกษาทั้งหมดในแต่ละกลุ่มที่มีความเสี่ยงต่อจุดยุติ ระยะเวลาของการรับรายงานผู้ป่วยโรคโควิด-19 คือ จาก 7 วันหลังจากที่ได้รับวัคซีนเข็มที่ 2 ถึงจุดสิ้นสุดระยะเวลาเฝ้าระวัง
- d. n_2 = จำนวนผู้เข้าร่วมการศึกษาที่มีความเสี่ยงต่อจุดยุติ
- e. ช่วงความเชื่อมั่นของการทดสอบ (confidence interval [CI]) แบบ 2-sided สำหรับประสิทธิผลของวัคซีนได้มาจากวิธี Clopper และ Pearson ที่ได้รับการปรับให้เข้ากับระยะเวลาในการเฝ้าระวัง ไม่ได้ปรับ CI สำหรับความหลากหลาย

ประสิทธิผลของวัคซีนเอ็มอาร์เอ็นเอสำหรับป้องกันโรคโควิด-19 ในการป้องกันการเกิดโรคโควิด-19 ครั้งแรก จาก 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 ซึ่งมีระยะเวลานานถึง 6 เดือนหลังจากที่ได้รับวัคซีนเข็มที่ 2 ในประชากรด้านประสิทธิผล

ข้อมูลด้านประสิทธิผลของวัคซีนที่ได้ปรับปรุงให้เป็นปัจจุบันได้แสดงไว้ในตารางที่ 7

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

กลุ่มย่อย	วัคซีนเอ็มอาร์เอ็นเอ สำหรับป้องกันโรคโควิด-19 $N^a=20,998$ ราย n_1^b ระยะเวลาการเฝ้าระวัง ^c (n_2^d)	ยาหลอก $N^a=21,096$ ราย n_1^b ระยะเวลาการเฝ้าระวัง ^c (n_2^d)	ประสิทธิผลของ วัคซีน % (95% CI ^e)
ผู้เข้าร่วมการศึกษา ทั้งหมด ^f	77 6.247 (20,712)	850 6.003 (20,713)	91.3 (89.0, 93.2)
16 ถึง 64 ปี	70 4.859 (15,519)	710 4.654 (15,515)	90.6 (87.9, 92.7)

กลุ่มย่อย	วัคซีนเอ็มอาร์เอ็นเอ สำหรับป้องกันโรคโควิด-19 N ^a =20,998 ราย n1 ^b ระยะเวลาการเฝ้าระวัง ^c (n2 ^d)	ยาหลอก N ^a =21,096 ราย n1 ^b ระยะเวลาการเฝ้าระวัง ^c (n2 ^d)	ประสิทธิผลของ วัคซีน % (95% CI ^e)
65 ปีขึ้นไป	7 1.233 (4,192)	124 1.202 (4,226)	94.5 (88.3, 97.8)
65 ถึง 74 ปี	6 0.994 (3,350)	98 0.966 (3,379)	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) เป็นลบที่การนัดตรวจที่ไม่ได้กำหนดไว้มาก่อนหน้าเป็นเวลา 7 วันหลังจากที่ได้รับวัคซีนเข็มที่ 2 ถูกรวมเข้าไปในการวิเคราะห์ข้อมูล

- N = จำนวนผู้เข้าร่วมการศึกษาในกลุ่มที่กำหนด
- n1 = จำนวนผู้เข้าร่วมการศึกษาที่เป็นไปตามคำจำกัดความของจุดยุติ
- ระยะเวลาในการเฝ้าระวังทั้งหมดในหน่วย 1,000 person-years สำหรับจุดยุติที่กำหนดของผู้เข้าร่วมการศึกษาทั้งหมดในแต่ละกลุ่มที่มีความเสี่ยงต่อจุดยุติ ระยะเวลาของการรับรายงานจำนวนผู้ป่วยสะสม คือ จาก 7 วันหลังจากที่ได้รับวัคซีนเข็มที่ 2 ถึงจุดสิ้นสุดระยะเวลาเฝ้าระวัง
- n2 = จำนวนผู้เข้าร่วมการศึกษาที่มีความเสี่ยงสำหรับจุดยุติ
- ช่วงความเชื่อมั่น (CI) 95% แบบ 2-sided สำหรับประสิทธิผลของวัคซีนได้มาจากวิธี Clopper และ Pearson ที่ปรับให้เข้ากับระยะเวลาในการเฝ้าระวัง
- 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) ในระหว่างช่วงเวลาเชื้อสายพันธุ์อัลฟาเป็นสายพันธุ์หลักที่แพร่ระบาดในผู้เข้าร่วมการศึกษาที่อยู่ในกลุ่มประชากรที่สามารถประเมินประสิทธิผลได้ที่มีหรือไม่มีหลักฐานของการตรวจ 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 ที่มีอาการรุนแรงในผู้เข้าร่วมการศึกษาที่มีหรือไม่มีประวัติติดเชื้อ SARS-CoV-2 มาก่อนเท่านั้น (ตารางที่ 8) เนื่องจากจำนวนรายงานของโรคโควิด-19 ในผู้เข้าร่วมการศึกษาที่ไม่มีประวัติติดเชื้อ SARS-CoV-2 มาก่อนใกล้เคียงกับรายงานในผู้เข้าร่วมการศึกษาที่มีหรือไม่มีประวัติติดเชื้อ SARS-CoV-2 มาก่อนทั้งในกลุ่มที่รับวัคซีนเอ็มอาร์เอ็นเอสำหรับป้องกันโรคโควิด-19 และกลุ่มที่ได้รับยาหลอก

ตารางที่ 8: ประสิทธิผลของวัคซีน – การเกิดโรคโควิด-19 ที่มีอาการรุนแรงครั้งแรกในผู้เข้าร่วมการศึกษาที่มีหรือไม่มีประวัติติดเชื้อ SARS-CoV-2 มาก่อนโดยอิงตามคำจำกัดความขององค์การอาหารและยาสหรัฐฯ (FDA)* หลังจากที่ได้รับวัคซีนเข็มที่ 1 หรือนับตั้งแต่ 7 วัน หลังจากที่ได้รับวัคซีนเข็มที่ 2 ในระยะติดตามผลที่มีกลุ่มควบคุมด้วยยาหลอก

	วัคซีนเอ็มอาร์เอ็นเอสำหรับ ป้องกันโรคโควิด-19 ราย n1 ^a ระยะเวลาการเฝ้าระวัง (n2 ^b)	ยาหลอก ราย n1 ^a ระยะเวลาการเฝ้าระวัง (n2 ^b)	ประสิทธิผลของวัคซีน % (95% CI) ^c
หลังจากที่ได้รับวัคซีนเข็มที่ 1 ^d	1 8.439 ^e (22,505)	30 8.288 ^e (22,435)	96.7 (80.3, 99.9)
7 วันหลังจากที่ได้รับวัคซีน เข็มที่ 2 ^f	1 6.522 ^g (21,649)	21 6.404 ^g (21,730)	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 ดังที่ได้กำหนดโดยอิงตามคำจำกัดความขององค์การอาหารและยาสหรัฐฯ (FDA) คือ การเกิดโรคโควิด-19 ที่ได้รับการยืนยันและการมีอาการของโรคอย่างน้อยที่สุด 1 อาการดังต่อไปนี้:

- อาการแสดงทางคลินิกขณะพักที่บ่งชี้ถึงการเจ็บป่วยทั่วร่างกายที่มีอาการรุนแรง (อัตราการหายใจ มากกว่าหรือ

เท่ากับ 30 ครั้งต่อนาที อัตราการเต้นของหัวใจ มากกว่าหรือเท่ากับ 125 ครั้งต่อนาที ปริมาณออกซิเจนในเลือดน้อยกว่าหรือเท่ากับร้อยละ 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
- a. n_1 = จำนวนผู้เข้าร่วมการศึกษาที่ตรงตามนิยามจุดยุติ
 - b. n_2 = จำนวนของผู้เข้าร่วมการศึกษาที่มีความเสี่ยงสำหรับจุดยุติ
 - c. ช่วงความเชื่อมั่น (CI) แบบ 2-sided สำหรับประสิทธิผลของวัคซีนได้มาจากวิธี Clopper และ Pearson ที่ได้รับการปรับให้เข้ากับระยะเวลาในการเฝ้าระวัง
 - d. ประสิทธิภาพได้รับการประเมินโดยอิงจากประชากรด้านประสิทธิภาพที่มีอยู่ทั้งหมดในการฉีดวัคซีนเข็มที่ 1 (ประชากร intention-to-treat ที่ปรับปรุงข้อมูลแล้ว) ที่รวมผู้เข้าร่วมการศึกษาที่ได้ถูกสุ่มทั้งหมดซึ่งได้รับการรักษาของการศึกษาอย่างน้อยที่สุด 1 เข็ม
 - e. ระยะเวลาการเฝ้าระวังรวมในหน่วย 1,000 person-years สำหรับจุดยุติที่กำหนดของผู้เข้าร่วมการศึกษาทั้งหมดในแต่ละกลุ่มที่มีความเสี่ยงต่อจุดยุติ ระยะเวลาของการรับรายงานผู้ป่วยโรคโควิด-19 คือ จากการรับวัคซีนเข็มที่ 1 ถึงจุดสิ้นสุดระยะเวลาเฝ้าระวัง
 - f. ได้ทำการประเมินประสิทธิภาพตามข้อมูลประชากรที่สามารถประเมินประสิทธิภาพได้ (7 วัน) ซึ่งรวมถึงผู้เข้าร่วมการศึกษาทั้งหมดที่มีคุณสมบัติตรงตามเกณฑ์ที่ถูกสุ่มซึ่งได้รับวัคซีนของการศึกษาครบทุกเข็มตามที่ได้สุ่มภายในช่วงเวลาที่ได้กำหนดไว้ล่วงหน้า ไม่มีการเบี่ยงเบนโครงสร้างการวิจัยที่สำคัญอื่น ๆ ดังที่ประเมินโดยแพทย์ที่ให้การรักษ
 - g. ระยะเวลาการเฝ้าระวังรวมในหน่วย 1,000 person-years สำหรับจุดยุติที่กำหนดของผู้เข้าร่วมการศึกษาทั้งหมดในแต่ละกลุ่มที่มีความเสี่ยงต่อจุดยุติ ระยะเวลาของการรับรายงานผู้ป่วยโรคโควิด-19 คือ นับตั้งแต่ 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 1,005 รายที่ได้รับวัคซีน และมีรายงานการติดเชื้อ 16 รายจากผู้เข้าร่วมการศึกษา 978 รายที่ได้รับยาหลอก ค่าประมาณการจุดยุติด้านประสิทธิภาพ เป็นร้อยละ 100 (ช่วงความเชื่อมั่น 95% อยู่ที่ 75.3 และ 100.0) สำหรับในผู้เข้าร่วมการศึกษาทั้งที่มีและไม่มีหลักฐานของการติดเชื้อมาก่อน มีรายงานการติดเชื้อเป็น 0 รายจากผู้เข้าร่วมการศึกษา 1,119 รายที่ได้รับวัคซีน และมีรายงานการติดเชื้อ 18 รายจากผู้เข้าร่วมการศึกษา 1,110 รายที่ได้รับยาหลอก ซึ่งบ่งชี้ถึงค่าประมาณการจุดยุติด้านประสิทธิภาพ เป็นร้อยละ 100 (ช่วงความเชื่อมั่น 95% เท่ากับ 78.1 และ 100.0) เช่นกัน

ได้มีการวิเคราะห์ประสิทธิผลที่ปรับปรุงให้เป็นปัจจุบันจากรายงานผู้ป่วยเพิ่มเติมที่ได้รับการยืนยันว่าเป็นโรคโควิด-19 ซึ่งได้รวบรวมในระหว่างการติดตามผลที่มีกลุ่มควบคุมเป็นยาหลอกและปกปิดข้อมูลยา ซึ่งแสดงให้เห็นข้อมูลจากระยะติดตามผลเป็นเวลานานถึง 6 เดือนหลังจากที่ได้รับวัคซีนเข็มที่ 2 ในกลุ่มประชากรที่ใช้วิเคราะห์ประสิทธิผล

ในการวิเคราะห์ประสิทธิผลที่ปรับปรุงให้เป็นปัจจุบันของการศึกษาที่ 2 ในวัยรุ่นที่มีอายุ 12 ถึง 15 ปีที่ไม่มีหลักฐานของการติดเชื้อมาก่อน ไม่พบรายงานการติดเชื้อในผู้เข้าร่วมการศึกษา 1,057 รายที่ได้รับวัคซีนและมีรายงานการติดเชื้อ 28 รายจากผู้เข้าร่วมการศึกษา 1,030 รายที่ได้รับยาหลอก ค่าประมาณการจุดยุติด้านประสิทธิผลเป็นร้อยละ 100 (ช่วงความเชื่อมั่น 95% อยู่ที่ 86.8 และ 100.0) ในระหว่างช่วงระยะเวลาที่เชื้อสายพันธุ์อัลฟาเป็นสายพันธุ์หลักที่แพร่ระบาด ในผู้เข้าร่วมการศึกษาทั้งที่มีและไม่มีหลักฐานของการติดเชื้อมาก่อน มีรายงานการติดเชื้อเป็น 0 รายจากผู้เข้าร่วมการศึกษา 1,119 รายที่ได้รับวัคซีน และมีรายงานการติดเชื้อ 30 รายจากผู้เข้าร่วมการศึกษา 1,109 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

ประสิทธิผลและการสร้างภูมิคุ้มกันในเด็กอายุ 5 ถึง 11 ปี (กล่าวคือ เด็กอายุ 5 ปีแต่ไม่เกิน 12 ปี) – หลังจากได้รับวัคซีน 2 เข็ม

การศึกษาที่ 3 เป็นการศึกษาระยะที่ 1/2/3 ซึ่งประกอบด้วยส่วนที่เป็นการศึกษาแบบเปิดฉลากเพื่อหาขนาดวัคซีนที่เหมาะสม (ระยะที่ 1) และส่วนที่เป็นการศึกษาแบบสุ่ม หลายศูนย์ มีกลุ่มควบคุมเป็นยาหลอกที่ใช้ น้ำเกลือ ดำเนินการศึกษาในหลายประเทศ ปกปิดข้อมูลผู้สังเกตการณ์ เพื่อศึกษาประสิทธิผลของวัคซีน (ระยะที่ 2/3) ซึ่งได้รับผู้เข้าร่วมการศึกษาที่มีอายุ 5 ถึง 11 ปีเข้าร่วม ผู้เข้าร่วมการศึกษาที่มีการสุ่มให้ได้รับวัคซีนส่วนใหญ่ร้อยละ 94.4 ได้รับวัคซีนเข็มที่ 2 หลังจากเข็มที่ 1 เป็นระยะเวลา 19 ถึง 23 วัน

ประสิทธิผลของวัคซีนเชิงพรรณนาเบื้องต้นในเด็กอายุ 5 ถึง 11 ปี ที่ไม่เคยติดเชื้อ SARS-CoV-2 มาก่อน แสดงในตารางที่ 9 ไม่พบการติดเชื้อโควิด-19 ในกลุ่มที่ได้รับวัคซีนและกลุ่มที่ได้รับยาหลอกในผู้เข้าร่วมที่มีประวัติการติดเชื้อ SARS-CoV-2 มาก่อน

ตารางที่ 9: ประสิทธิภาพของวัคซีน - การเกิดโรคโควิด-19 ครั้งแรกจาก 7 วันหลังจากได้รับวัคซีนเข็มที่ 2: ผู้เข้าร่วมการศึกษาที่ไม่มีหลักฐานของการติดเชื้อมาก่อนหน้า 7 วัน หลังจากที่ได้รับวัคซีนเข็มที่ 2 - การศึกษาระยะที่ 2/3 - ประเมินประสิทธิผลในเด็กอายุ 5 ถึง 11 ปี

การเกิดโรคโควิด-19 ครั้งแรกจาก 7 วันหลังจากที่ได้รับวัคซีนเข็มที่ 2 ในเด็กอายุ 5 ถึง 11 ปี ในผู้เข้าร่วมการศึกษาที่ไม่มีหลักฐานของการติดเชื้อ SARS-CoV-2 มาก่อน*			
	วัคซีนเอ็มอาร์เอ็นเอ สำหรับป้องกัน โรคโควิด-19 10 ไมโครกรัม/โดส N ^a =1,305 ราย n1 ^b ระยะเวลาการเฝ้าระวัง ^c (n2 ^d)	ยาหลอก N ^a =663 ราย n1 ^b ระยะเวลาการเฝ้าระวัง ^c (n2 ^d)	ประสิทธิผลของ วัคซีน % (95% CI)
เด็กอายุ 5 ถึง 11 ปี	3 0.322 (1,273)	16 0.159 (637)	90.7 (67.7, 98.3)

หมายเหตุ: รายงานผู้ป่วยที่ได้รับการยืนยันโดยการตรวจด้วยวิธีปฏิกิริยาลูกโซ่พอลิเมอเรสแบบย้อนกลับ (Reverse Transcription-Polymerase Chain Reaction [RT-PCR]) ร่วมกับมีอาการที่สอดคล้องกับอาการของโรคโควิด-19 อย่างน้อยที่สุด 1 อาการ (อาการต่าง ๆ ประกอบด้วย: มีไข้ อาการไอที่เกิดขึ้นใหม่หรืออาการไอมากขึ้น หายใจลำบากที่เกิดขึ้นใหม่หรือมีอาการมากขึ้น หนาวสั่น ปวดกล้ามเนื้อที่เกิดขึ้นใหม่หรือมีอาการมากขึ้น สูญเสียการรับรสหรือรับกลิ่นที่เกิดขึ้นใหม่ เจ็บคอ ท้องเสีย อาเจียน)

* ผู้เข้าร่วมการศึกษาที่ไม่เคยมีหลักฐานการติดเชื้อ SARS-CoV-2 มาก่อน (เช่น N-binding antibody [serum] ให้ผลเป็นลบที่ Visit 1 และไม่พบ SARS-CoV-2 โดยวิธี NAAT [nasal swab] ที่ Visits 1 และ 2) และให้ผลลบต่อการตรวจ NAAT (nasal swab) ในการนัดตรวจที่ไม่ได้นัดหมายก่อนหน้า 7 วัน หลังจากได้รับวัคซีนเข็มที่ 2 ถูกลำรวมในการวิเคราะห์

- N = จำนวนของผู้เข้าร่วมการศึกษาที่เป็นกลุ่มเฉพาะ
- n1 = จำนวนผู้เข้าร่วมการศึกษาที่ตรงตามคำจำกัดความของจุดยุติ
- ระยะเวลาการเฝ้าระวังรวมในหน่วย 1,000 person-years สำหรับจุดยุติที่กำหนดของผู้เข้าร่วมการศึกษาทั้งหมดในแต่ละกลุ่มที่มีความเสี่ยงต่อจุดยุติ ระยะเวลาของการรับรายงานผู้ป่วยโรคโควิด-19 คือ จาก 7 วันหลังจากได้รับวัคซีนเข็มที่ 2 ถึงจุดสิ้นสุดระยะเวลาเฝ้าระวัง
- n2 = จำนวนผู้เข้าร่วมการศึกษาที่มีความเสี่ยงสำหรับจุดยุติ

ได้ทำการวิเคราะห์ประสิทธิผลจากสมมติฐานที่กำหนดไว้ล่วงหน้าโดยใช้รายงานผู้ป่วยเพิ่มเติมที่ได้รับการยืนยันว่าเป็นโรคโควิด-19 ในระหว่างระยะติดตามผลที่มีการปกปิดข้อมูลยาและมีกลุ่มควบคุมเป็นยาหลอก ซึ่งมีข้อมูลนานถึง 6 เดือนหลังได้รับวัคซีนเข็มที่ 2 ในกลุ่มประชากรประสิทธิผล

ในการวิเคราะห์ประสิทธิผลของการศึกษาที่ 3 ในเด็กที่มีอายุ 5 ถึง 11 ปีที่ไม่มีหลักฐานว่าเกิดการติดเชื้อมาก่อน พบรายงานผู้ป่วยในผู้เข้าร่วมการศึกษา 10 รายจากผู้เข้าร่วมการศึกษาทั้งสิ้น 2,703 รายที่ได้รับวัคซีน และพบรายงานผู้ป่วยในผู้เข้าร่วมการศึกษา 42 รายจากผู้เข้าร่วมการศึกษาทั้งสิ้น 1,348 รายที่ได้รับยาหลอก ค่าประมาณการจุดยุติด้านประสิทธิผลเป็นร้อยละ 88.2 (ช่วงความเชื่อมั่น 95% อยู่ที่ 76.2, 94.7) ในระหว่างช่วงระยะเวลาที่เชื้อสายพันธุ์เดลตาเป็นสายพันธุ์หลักที่แพร่ระบาด ในผู้เข้าร่วมการศึกษาที่มีหรือไม่มีหลักฐานของการติดเชื้อมาก่อน พบรายงานผู้ป่วย 12 รายในผู้เข้าร่วมการศึกษา 3,018 รายที่ได้รับวัคซีน และรายงานผู้ป่วย 42 รายในผู้เข้าร่วมการศึกษา 1,511 รายที่ได้รับยาหลอก ค่าประมาณการจุดยุติด้านประสิทธิผลเป็นร้อยละ 85.7 (ช่วงความเชื่อมั่น 95% อยู่ที่ 72.4, 93.2)

ในการศึกษาที่ 3 การวิเคราะห์ค่าไตเตอร์ของแอนติบอดีที่ก้ำกึ่งฤทธิ์ต่อเชื้อ SARS-CoV-2 ที่ร้อยละ 50 (NT50) ที่ 1 เดือนหลังจากที่ได้รับวัคซีนเข็มที่ 2 ในกลุ่มย่อยของผู้เข้าร่วมการศึกษาที่ถูกสุ่มเลือกเพื่อแสดงให้เห็นประสิทธิภาพของวัคซีนโดยการศึกษา immunobridging ด้วยการเปรียบเทียบการตอบสนองทางภูมิคุ้มกันของเด็กอายุ 5 ถึง 11 ปี (กล่าวคือ เด็กอายุ 5 ปีแต่ไม่เกิน 12 ปี) ในการศึกษาในระยะที่ 2/3 ของการศึกษาที่ 3 กับการตอบสนองทางภูมิคุ้มกันของผู้เข้าร่วมการศึกษาที่มีอายุ 16 ถึง 25 ปีที่ไม่มีหลักฐานทางภูมิคุ้มกันวิทยาหรือทางไวรัสวิทยาของการติดเชื้อ SARS-CoV-2 ในอดีตนานถึง 1 เดือนหลังจากที่ได้รับวัคซีนเข็มที่ 2 จากส่วนที่อยู่ในระยะที่ 2/3 ของการศึกษาที่ 2 พบว่าเป็นไปตามเกณฑ์ของ immunobridging ที่ได้กำหนดไว้ล่วงหน้าทั้งอัตราส่วนค่าเฉลี่ยเรขาคณิต (GMR) และความแตกต่างของการตอบสนองทางภูมิคุ้มกัน โดยได้กำหนดให้การตอบสนองทางภูมิคุ้มกันเป็นการเพิ่มสูงขึ้นของค่า SARS-CoV-2 NT50 อย่างน้อย 4 เท่าจากค่าเริ่มต้นการศึกษา (ก่อนได้รับวัคซีนเข็มที่ 1)

ค่า GMR ของ SARS-CoV-2 NT50 ในเด็กอายุ 5 ถึง 11 ปี (กล่าวคือ เด็กอายุ 5 ปีแต่ไม่เกิน 12 ปี) เป็นระยะเวลา 1 เดือนหลังจากได้รับวัคซีนเข็มที่ 2 ต่อผู้ใหญ่ที่มีอายุ 16 ถึง 25 ปีอยู่ที่ 1.04 (95% CI แบบ 2-sided: 0.93, 1.18) ในกลุ่มผู้เข้าร่วมการศึกษาที่ไม่มีหลักฐานการติดเชื้อ SARS-CoV-2 มาก่อนเป็นเวลา 1 เดือนหลังได้รับวัคซีนเข็มที่ 2 นั้น ร้อยละ 99.2 ของเด็กอายุ 5 ถึง 11 ปี และร้อยละ 99.2 ของผู้ที่มีอายุ 16 ถึง 25 ปี มีการตอบสนองทางภูมิคุ้มกันที่ 1 เดือนหลังจากได้รับวัคซีนเข็มที่ 2 โดยความแตกต่างระหว่างสัดส่วนของผู้เข้าร่วมการศึกษาที่พบการตอบสนองทางภูมิคุ้มกันระหว่างผู้เข้าร่วมการศึกษา 2 ช่วงอายุ (เด็กและผู้ใหญ่ที่อายุน้อย) คือร้อยละ 0.0 (95% CI แบบ 2-sided: ร้อยละ -2.0, ร้อยละ 2.2) ข้อมูลดังที่ได้แสดงไว้ในตารางที่ 10

ตารางที่ 10: ผลสรุปของอัตราส่วนเฉลี่ยเลขคณิตของค่าไตเตอร์ที่หักล้างฤทธิ์ของเชื้อไวรัสที่ร้อยละ 50 และความแตกต่างเป็นร้อยละของผู้เข้าร่วมการศึกษาที่มีการตอบสนองทางภูมิคุ้มกัน - เปรียบเทียบระหว่างประชากรเด็กอายุ 5 ถึง 11 ปี (การศึกษาที่ 3) กับผู้เข้าร่วมการศึกษาที่มีอายุ 16 ถึง 25 ปี (การศึกษาที่ 2) - ผู้เข้าร่วมการศึกษาไม่มีหลักฐานการติดเชื้อนาน 1 เดือนหลังจากได้รับวัคซีนเข็มที่ 2 - กลุ่มย่อยของการศึกษา immunobridging - การศึกษาระยะที่ 2/3 - กลุ่มประชากรการกระตุ้นภูมิคุ้มกันที่สามารถประเมินผลได้

		วัคซีนเอ็มอาร์เอ็นเอโควิด-19		ผู้เข้าร่วมการศึกษาอายุ 5 ถึง 11 ปี/ ผู้เข้าร่วมการศึกษาอายุ 16 ถึง 25 ปี	
		10 ไมโครกรัม/ โดส อายุ 5 ถึง 11 ปี N ^a =264	30 ไมโครกรัม/โดส อายุ 16 ถึง 25 ปี N ^a =253		
	Time point ^b	GMT ^c (95% CI ^c)	GMT ^c (95% CI ^c)	GMR ^d (95% CI ^d)	ตรงตามวัตถุประสงค์ ของ immunobridging ^e (Y/N)
ค่าไตเตอร์เฉลี่ย เรขาคณิตที่ หักล้างฤทธิ์ต่อ เชื้อไวรัสที่ 50% ^f (GMT ^c)	1 เดือน หลังจากได้รับ วัคซีนเข็มที่ 2	1197.6 (1106.1, 1296.6)	1146.5 (1045.5, 1257.2)	1.04 (0.93, 1.18)	Y
	Time point ^b	n ^g (%) (95% CI ^h)	n ^g (%) (95% CI ^h)	ความ แตกต่าง % ⁱ (95% CI ⁱ)	ตรงตามวัตถุประสงค์ ของ immunobridging ^k (Y/N)
อัตราการ ตอบสนองทาง ภูมิคุ้มกัน (%) ของค่าไตเตอร์ ที่หักล้างฤทธิ์ที่ 50% ^f	1 เดือน หลังจากได้รับ วัคซีนเข็มที่ 2	262 (99.2) (97.3, 99.9)	251 (99.2) (97.2, 99.9)	0.0 (-2.0, 2.2)	Y

คำย่อ: CI = ช่วงความเชื่อมั่น; GMR = อัตราส่วนเฉลี่ยเลขคณิต; GMT = ค่าไตเตอร์เฉลี่ยเลขคณิต; LLOQ = ขีดจำกัดล่างของการวัดเชิงปริมาณ; NAAT = การตรวจ nucleic acid amplification ; NT50 = ค่าไตเตอร์ที่หักล้างฤทธิ์ของเชื้อไวรัสที่ 50% ; SARS-CoV-2 = severe acute respiratory syndrome coronavirus 2.

หมายเหตุ: ผู้เข้าร่วมการศึกษาซึ่งไม่มีหลักฐานทางภูมิคุ้มกันวิทยาหรือทางไวรัสวิทยาของการติดเชื้อ SARS-CoV-2 ในอดีต (สูงสุด 1 เดือนหลังจากได้รับวัคซีนเข็มที่ 2 โดยการเก็บตัวอย่างเลือด) (เช่น ผลการตรวจ N-binding antibody [ซีรัม] ให้ผลลบเมื่อได้รับวัคซีนเข็มที่ 1 และ 1 เดือนหลังจากได้รับวัคซีนเข็มที่ 2 ผลการตรวจ SARS-CoV-2 โดยวิธี NAAT [nasal swab] ไม่พบเชื้อที่การนัดตรวจตอนได้รับวัคซีนเข็มที่ 1 และเข็มที่ 2 และให้ผลลบของการทดสอบ NAAT [nasal swab] ที่การนัดหมายที่ไม่ได้กำหนดไว้จนถึง 1 เดือนหลังจากได้รับวัคซีนเข็มที่ 2 จากการเก็บตัวอย่างเลือด และไม่พบผู้เข้าร่วมการศึกษาที่มีประวัติทางการแพทย์ของการรักษาโรคโควิด-19 รวมอยู่ในการวิเคราะห์

หมายเหตุ: การตอบสนองทางภูมิคุ้มกันกำหนดโดย ภูมิคุ้มกันสูงซึ่งมีมากกว่าเท่ากับ 4 เท่า (จากก่อนได้รับวัคซีนเข็มที่ 1) หากวัดค่าเริ่มต้นได้ต่ำกว่าค่า LLOQ ผลทดสอบหลังจากได้รับวัคซีนที่มากกว่าเท่ากับ 4 เท่าของ LLOQ ถือว่ามีการตอบสนองทางภูมิคุ้มกัน

a. N = จำนวนของผู้เข้าร่วมการศึกษาที่มีค่าการทดสอบที่ถูกต้องและแน่นอน ณ เวลา 1 เดือนหลังจากได้รับวัคซีนเข็มที่ 2 ค่าเหล่านี้ยังใช้ในการกำหนดการคำนวณอัตราตอบสนองต่อภูมิคุ้มกัน

- b. การเก็บตัวอย่างเลือดในช่วงเวลาที่เฉพาะเจาะจงของการศึกษา
- c. GMTs และช่วงความเชื่อมั่นแบบ 2-sided ที่ 95% ถูกคำนวณโดยใช้การยกกำลังของความแตกต่างของลอการิทึมเฉลี่ยของไตเตอร์และช่วงความเชื่อมั่นที่สอดคล้องกัน (พิจารณาตาม Student t distribution) ผลการวิเคราะห์ที่ต่ำกว่า LLOQ ถูกกำหนดไว้ที่ $0.5 \times \text{LLOQ}$
- d. GMRs และช่วงความเชื่อมั่นแบบ 2-sided ที่ 95% ถูกคำนวณโดยใช้การยกกำลังของความแตกต่างของลอการิทึมเฉลี่ยของไตเตอร์ (อายุ 5 to 11 ปี ลบด้วยอายุ 16 to 25 ปี) และช่วงความเชื่อมั่นที่สอดคล้องกัน (พิจารณาตาม Student t distribution).
- e. Immunobridging ตาม GMT ถูกกำหนดถ้าขอบเขตล่างของช่วงความเชื่อมั่นแบบ 2-sided ที่ 95% สำหรับอัตราส่วน GMR มากกว่า 0.67 และจุดประมาณการของ GMR มากกว่าเท่ากับ 0.8.
- f. SARS-CoV-2 NT50 ได้กำหนดโดยใช้การตรวจวิเคราะห์ SARS-CoV-2 mNeonGreen Virus Microneutralisation Assay การตรวจวิเคราะห์นี้ใช้ fluorescent reporter virus ที่ได้มาจากเชื้อสายพันธุ์ USA_WA1/2020 และ virus neutralisation บน Vero cell monolayers ตัวอย่างของ NT50 กำหนดให้เป็น reciprocal serum dilution ซึ่งเชื้อไวรัสร้อยละ 50 ถูกหักล้างฤทธิ์
- g. n = จำนวนของผู้เข้าร่วมการศึกษาที่ตอบสนองทางภูมิคุ้มกันที่ NT50 1 เดือนหลังจากได้รับวัคซีนเข็มที่ 2
- h. ช่วงความเชื่อมั่นแบบ Exact 2-sided ได้มาจากวิธี Clopper และ Pearson
- i. ความแตกต่างของสัดส่วน แสดงเป็นร้อยละ (ช่วงอายุ 5 ถึง 11 ปี ลบด้วยช่วงอายุ 16 ถึง 25 ปี)
- j. ช่วงความเชื่อมั่น 2-Sided ได้มาจากวิธี Miettinen และ Nurminen สำหรับความแตกต่างในสัดส่วน แสดงเป็นร้อยละ
- k. Immunobridging ของอัตราการตอบสนองภูมิคุ้มกันถูกอธิบายโดยขอบล่างของช่วงความเชื่อมั่น 2-sided ที่ 95% ของความแตกต่างของการตอบสนองทางภูมิคุ้มกันที่มากกว่า -10.0%.

ความสามารถในการสร้างภูมิคุ้มกันในเด็กที่มีอายุ 5 ถึง 11 ปี (กล่าวคือ เด็กที่มีอายุ 5 ปีแต่ไม่เกิน 12 ปี)

- หลังได้รับวัคซีนเข็มกระตุ้น

ได้มีการฉีดวัคซีนโคเมอร์เนตีเข็มกระตุ้นให้ผู้เข้าร่วมการศึกษา 401 รายที่ถูกสุ่มเลือกในการศึกษาที่ 3 ประสิทธิภาพของวัคซีนเข็มกระตุ้นในผู้ที่มีอายุ 5 ถึง 11 ปีได้รับการสรุปตามความสามารถในการสร้างภูมิคุ้มกัน โดยความสามารถในการสร้างภูมิคุ้มกันของประชากรกลุ่มนี้ได้รับการประเมินโดยใช้ NT50 เทียบกับ SARS-CoV-2 สายพันธุ์อ้างอิง (USA_WA1/2020) การวิเคราะห์ NT50 ที่ 1 เดือนหลังจากที่รับวัคซีนเข็มกระตุ้นเทียบกับก่อนได้รับวัคซีนเข็มกระตุ้นพบว่า GMT เพิ่มขึ้นอย่างมากในผู้ที่มีอายุ 5 ถึง 11 ปีที่ไม่มีหลักฐานทางภูมิคุ้มกันวิทยาหรือทางไวรัสวิทยาของการติดเชื้อ SARS-CoV-2 ในอดีตจนถึง 1 เดือนหลังจากที่รับวัคซีนเข็มที่ 2 และวัคซีนเข็มกระตุ้น ทั้งนี้ได้สรุปผลการวิเคราะห์นี้ไว้ในตารางที่ 11

ตารางที่ 11: สรุปค่าไตเตอร์เฉลี่ยเรขาคณิต - NT50 - ผู้เข้าร่วมการศึกษาที่ไม่มีหลักฐานของการติดเชื้อ - ระยะที่ 2/3 - ชุดความสามารถในการสร้างภูมิคุ้มกัน - อายุ 5 ถึง 11 ปี - ประชากรที่สามารถประเมินความสามารถในการสร้างภูมิคุ้มกันได้

	จุดเวลาในการเก็บตัวอย่าง ^a		
	1 เดือนหลังจากที่รับ วัคซีนเข็มกระตุ้น (n ^b =67)	1 เดือนหลังจากที่รับ วัคซีนเข็มที่ 2 (n ^b =96)	
การตรวจวิเคราะห์	GMT ^c (95% CI ^c)	GMT ^c (95% CI ^c)	1 เดือนหลังจากที่รับ วัคซีนเข็มกระตุ้น/ 1 เดือนหลังจากที่รับ วัคซีนเข็มที่ 2 GMR ^d (95% CI ^d)
การตรวจวิเคราะห์การ หักล้างฤทธิ์ของเชื้อ SARS-CoV-2 - NT50 (ค่าไตเตอร์)	2720.9 (2280.1, 3247.0)	1253.9 (1116.0, 1408.9)	2.17 (1.76, 2.68)

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

- การเก็บตัวอย่างเลือดในช่วงเวลาที่ได้กำหนดไว้ตามเกณฑ์การวิจัย
- n = จำนวนของผู้เข้าร่วมการศึกษาที่มีค่าการทดสอบที่ถูกต้องและแน่นอนสำหรับการตรวจวิเคราะห์ที่ระบุไว้ที่จุดเวลาในการฉีดวัคซีน/การเก็บตัวอย่างที่ได้กำหนดไว้
- GMTs และช่วงความเชื่อมั่นแบบ 2-sided ที่ 95% ได้ถูกคำนวณโดยใช้การยกกำลังของลอการิทึมเฉลี่ยของไตเตอร์ และช่วงความเชื่อมั่นที่สอดคล้องกัน (พิจารณาตาม Student t distribution) ผลการวิเคราะห์ที่ต่ำกว่า LLOQ ถูกกำหนดไว้ที่ 0.5 x LLOQ
- GMRs และช่วงความเชื่อมั่นแบบ 2-sided ที่ 95% ถูกคำนวณโดยใช้การยกกำลังของความแตกต่างของลอการิทึมเฉลี่ยของไตเตอร์ (1 เดือนหลังจากที่รับวัคซีนเข็มกระตุ้น ลบด้วย 1 เดือนหลังจากที่รับวัคซีนเข็มที่ 2) และช่วงความเชื่อมั่นที่สอดคล้องกัน (พิจารณาตาม Student t distribution)

ประสิทธิภาพและการสร้างภูมิคุ้มกันของวัคซีน primary course จำนวน 3 เข็มในเด็กทารกและเด็กที่มีอายุ 6 เดือนถึง 4 ปี

ได้ทำการวิเคราะห์ประสิทธิภาพของการศึกษาที่ 3 ในประชากรรวมของผู้เข้าร่วมการศึกษาที่มีอายุ 6 เดือนถึง 4 ปี โดยอิงจากรายงานผู้ป่วยที่ได้รับการยืนยันในผู้เข้าร่วมการศึกษา 873 รายในกลุ่มที่ได้รับวัคซีนเอ็มอาร์เอ็นเอสำหรับป้องกันโรคโควิด-19 และผู้เข้าร่วมการศึกษา 381 รายในกลุ่มที่ได้รับยาหลอก (อัตราส่วนการสุ่มที่ 2:1) ซึ่งได้รับยาวิจัยทั้งหมด 3 เข็มในระหว่างช่วงติดตามผลที่มีการปกปิดข้อมูลยาเมื่อสายพันธุ์โอไมครอนของเชื้อ SARS-CoV-2 (BA.2) เป็นสายพันธุ์หลักที่แพร่ระบาด (วันที่ตัดข้อมูล ณ วันที่ 17 มิถุนายน 2565)

ผลด้านประสิทธิผลของวัคซีนหลังจากได้รับวัคซีนเข็มที่ 3 ในผู้เข้าร่วมการศึกษาที่มีอายุ 6 เดือนถึง 4 ปีได้แสดงไว้ในตารางที่ 12

ตารางที่ 12: ประสิทธิภาพของวัคซีน - การเกิดโรคโควิด-19 ครั้งแรกจาก 7 วันหลังจากได้รับวัคซีนเข็มที่ 3 - ระยะติดตามผลที่มีการปกปิดข้อมูลยา - ผู้เข้าร่วมการศึกษาที่ไม่มีหลักฐานของการติดเชื้อก่อน 7 วันหลังจากที่ได้รับวัคซีนเข็มที่ 3 - ระยะ 2/3 - อายุ 6 เดือนถึง 4 ปี - ประชากรด้านประสิทธิภาพที่สามารถประเมินผลได้ (3 เข็ม)

การเกิดโรคโควิด-19 ครั้งแรกจาก 7 วันหลังจากที่รับวัคซีนเข็มที่ 3 ในผู้เข้าร่วมการศึกษาที่ไม่มีหลักฐานของการติดเชื้อ SARS-CoV-2 มาก่อน*			
กลุ่มย่อย	วัคซีนเอ็มอาร์เอ็นเอ สำหรับป้องกันโรค โควิด-19 ขนาด 3 ไมโครกรัม/โดส N ^a =873 ราย n ^{1b} ระยะเวลาการเฝ้าระวัง ^c (n ^{2d})	ยาหลอก N ^a =381 ราย n ^{1b} ระยะเวลาการเฝ้าระวัง ^c (n ^{2d})	ประสิทธิภาพของ วัคซีน % (95% CI ^e)
6 เดือนถึง 4 ปี ^e	13 0.124 (794)	21 0.054 (351)	73.2 (43.8, 87.6)
2 ถึง 4 ปี	9 0.081 (498)	13 0.033 (204)	71.8 (28.6, 89.4)
6 เดือนถึง 23 เดือน	4 0.042 (296)	8 0.020 (147)	75.8 (9.7, 94.7)

คำย่อ: NAAT = การตรวจ nucleic acid amplification; N binding = การจับกับนิวคลีโอโปรตีนของเชื้อ SARS-CoV-2; SARS-CoV-2 = กลุ่มอาการทางระบบทางเดินหายใจเฉียบพลันที่มีอาการรุนแรงซึ่งเกิดจากเชื้อไวรัสโคโรนา 2; VE = ประสิทธิภาพของวัคซีน

* ผู้เข้าร่วมการศึกษาซึ่งไม่มีหลักฐานทางภูมิคุ้มกันวิทยาหรือทางไวรัสวิทยา (ก่อน 7 วันหลังจากที่ได้รับวัคซีนเข็มที่ 3) ของการติดเชื้อ SARS-CoV-2 ในอดีต (กล่าวคือ การตรวจ N-binding antibody [ซีรัม] ให้ผลเป็นลบที่การฉีดวัคซีนเข็มที่ 1 ที่ 1 เดือนหลังจากการนัดตรวจเพื่อรับวัคซีนเข็มที่ 2 (หากมี) วัคซีนเข็มที่ 3 (หากมี) ให้ผลการตรวจ NAAT เป็นลบ [การป้ายโพรงจมูก] ที่การนัดตรวจเพื่อรับวัคซีนเข็มที่ 1 เข็มที่ 2 และเข็มที่ 3 ของการศึกษา และให้ผลการตรวจ NAAT เป็นลบ [การป้ายโพรงจมูก] ที่การนัดตรวจที่ไม่ได้กำหนดไว้ล่วงหน้าใด ๆ ก่อน 7 วันหลังจากที่ได้รับวัคซีนเข็มที่ 3) และไม่มีประวัติทางการแพทย์ของโรคโควิด-19 ถูกนำมารวมอยู่ในการวิเคราะห์

- N = จำนวนผู้เข้าร่วมการศึกษาในกลุ่มที่ระบุ
- n¹ = จำนวนผู้เข้าร่วมการศึกษาที่ตรงตามคำจำกัดความของจุดยุติ
- ระยะเวลาการเฝ้าระวังรวมในหน่วย 1000 person-years สำหรับจุดยุติที่กำหนดของผู้เข้าร่วมการศึกษาทั้งหมดในแต่ละกลุ่มที่มีความเสี่ยงต่อจุดยุติ ระยะเวลาของการรับรายงานผู้ป่วยโรคโควิด-19 คือ จาก 7 วันหลังจากได้รับวัคซีนเข็มที่ 3 ถึงจุดสิ้นสุดระยะเวลาเฝ้าระวัง
- n² = จำนวนผู้เข้าร่วมการศึกษาที่มีความเสี่ยงสำหรับจุดยุติ

- e. ช่วงความเชื่อมั่น (CI) แบบ Two-sided ที่ 95% สำหรับประสิทธิผลของวัคซีนได้มาจากวิธี Clopper และ Pearson ที่ได้รับการปรับให้เข้ากับระยะเวลาในการเฝ้าระวัง

ประสิทธิผลของวัคซีนในผู้เข้าร่วมการศึกษาที่มีหรือไม่มีอาการติดเชื้อ SARS-CoV-2 มาก่อนมีความคล้ายคลึงกับประสิทธิผลของวัคซีนในผู้เข้าร่วมการศึกษาที่ไม่เคยติดเชื้อ SARS-CoV-2 มาก่อน

พบรายงานผู้ป่วย 12 รายที่เป็นไปตามเกณฑ์ของโรคโควิด-19 ที่มีอาการรุนแรง (ดังที่ได้อธิบายไว้ในเกณฑ์การวิจัยโดยอิงจากคำนิยามขององค์การอาหารและยาสหรัฐอเมริกาและปรับให้เหมาะสมสำหรับเด็ก) (ผู้ป่วยที่ได้รับวัคซีนเอ็มอาร์เอ็นเอสำหรับป้องกันโรคโควิด-19 จำนวน 8 ราย และผู้ป่วยที่ได้รับยาหลอก 4 ราย) ในผู้เข้าร่วมการศึกษาที่มีอายุ 6 เดือนถึง 4 ปี ในผู้เข้าร่วมการศึกษาที่มีอายุ 6 เดือนถึง 23 เดือน พบรายงานผู้ป่วย 3 รายที่เป็นไปตามเกณฑ์ของโรคโควิด-19 ที่มีอาการรุนแรง (ผู้ป่วย 2 รายที่ได้รับวัคซีนเอ็มอาร์เอ็นเอสำหรับป้องกันโรคโควิด-19 และผู้ป่วยที่ได้รับยาหลอก 1 ราย)

ได้ทำการวิเคราะห์การสร้างภูมิคุ้มกันในกลุ่มย่อย immunobridging ของการศึกษาที่ 3 ซึ่งมีผู้เข้าร่วมศึกษา 82 รายที่มีอายุ 6 เดือนถึง 23 เดือน และผู้เข้าร่วมการศึกษา 143 รายที่มีอายุ 2 ถึง 4 ปีที่ไม่มีหลักฐานของการติดเชื้อนานถึง 1 เดือนหลังได้รับวัคซีนเข็มที่ 3 โดยอิงจากข้อมูลในวันตัดข้อมูล ณ วันที่ 29 เมษายน 2565

ได้ทำการเปรียบเทียบค่าไตเตอร์ของแอนติบอดีที่หักล้างฤทธิ์ของเชื้อ SARS-CoV-2 ที่ร้อยละ 50 (NT50) ในกลุ่มย่อยด้านการสร้างภูมิคุ้มกันของผู้เข้าร่วมการศึกษาที่มีอายุ 6 เดือนถึง 23 เดือนและอายุ 2 ถึง 4 ปีจากการศึกษาที่ 3 ระยะที่ 2/3 ที่ 1 เดือนหลังจากได้รับ primary course จำนวน 3 เข็ม และกลุ่มย่อยของผู้เข้าร่วมการศึกษาที่มีอายุ 16 ถึง 25 ปีซึ่งได้ถูกสุ่มเลือกจากการศึกษาที่ 2 ระยะที่ 2/3 ที่ 1 เดือนหลังจากได้รับ primary course จำนวน 2 เข็ม โดยใช้การตรวจวิเคราะห์ microneutralisation ต่อสายพันธุ์อ้างอิง (USA_WA1/2020)

การวิเคราะห์ข้อมูล immunobridging หลักเปรียบเทียบค่าไตเตอร์เฉลี่ยเรขาคณิต (โดยใช้อัตราส่วนค่าเฉลี่ยเรขาคณิต [GMR]) และอัตราการตอบสนองทางภูมิคุ้มกัน (กำหนดให้เป็นการเพิ่มขึ้นของค่า SARS-CoV-2 NT50 อย่างน้อย 4 เท่าจากค่าที่พบก่อนได้รับวัคซีนเข็มที่ 1) ในประชากรด้านการสร้างภูมิคุ้มกันที่สามารถประเมินผลได้ของผู้เข้าร่วมการศึกษาที่ไม่มีหลักฐานของการติดเชื้อ SARS-CoV-2 มาก่อนนานถึง 1 เดือนหลังจากที่ได้รับวัคซีนเข็มที่ 3 ในผู้เข้าร่วมการศึกษาที่มีอายุ 6 เดือนถึง 23 เดือนและอายุ 2 ถึง 4 ปีและนานถึง 1 เดือนหลังจากที่ได้รับวัคซีนเข็มที่ 2 ในผู้เข้าร่วมการศึกษาที่มีอายุ 16 ถึง 25 ปี พบว่าอัตราส่วนค่าเฉลี่ยเรขาคณิต (GMR) และความแตกต่างของการตอบสนองทางภูมิคุ้มกันเป็นไปตามเกณฑ์ immunobridging ที่ได้กำหนดไว้ล่วงหน้าในทั้งสองกลุ่มอายุ (ตารางที่ 13)

ตารางที่ 13: ค่า SARS-CoV-2 GMTs (NT50) และความแตกต่างในค่าร้อยละของผู้เข้าร่วมการศึกษาที่มีการตอบสนองทางภูมิคุ้มกันที่ 1 เดือนหลังจากที่ได้รับวัคซีน - กลุ่มย่อยของการศึกษา immunobridging - ผู้เข้าร่วมการศึกษาที่มีอายุ 6 เดือนถึง 4 ปี (การศึกษาที่ 3) 1 เดือนหลังจากได้รับวัคซีนเข็มที่ 3 และผู้เข้าร่วมการศึกษาที่มีอายุ 16 ถึง 25 ปี (การศึกษาที่ 2) 1 เดือนหลังจากได้รับวัคซีนเข็มที่ 2 - โดยไม่มีหลักฐานของการติดเชื้อ SARS-CoV-2 - ประชากรด้านการสร้างภูมิคุ้มกันที่สามารถประเมินผลได้

ค่า SARS-CoV-2 GMTs (NT50) ที่ 1 เดือนหลังจากที่ได้รับฉีดวัคซีน							
การตรวจวิเคราะห์การหักล้างฤทธิ์ของเชื้อ SARS-CoV-2 – NT50 (ค่าไตเตอร์) ^e							
อายุ	N ^a	GMT ^b (95% CI ^b) (1 เดือนหลังจาก ได้รับวัคซีนเข็มที่ 3)	อายุ	N ^a	GMT ^b (95% CI ^b) (1 เดือนหลังจาก ได้รับวัคซีนเข็มที่ 2)	อายุ	GMR ^{c,d} (95% CI)
2 ถึง 4 ปี	143	1535.2 (1388.2, 1697.8)	16 ถึง 25 ปี	170	1180.0 (1066.6, 1305.4)	2 ถึง 4 ปี/ 16 ถึง 25 ปี	1.30 (1.13, 1.50)
6 ถึง 23 เดือน	82	1406.5 (1211.3, 1633.1)	16 ถึง 25 ปี	170	1180.0 (1066.6, 1305.4)	6 ถึง 23 เดือน/ 16 ถึง 25 ปี	1.19 (1.00, 1.42)
ความแตกต่างในค่าร้อยละของผู้เข้าร่วมการศึกษาที่มีการตอบสนองทางภูมิคุ้มกันที่ 1 เดือนหลังจากที่ได้รับวัคซีน							
การตรวจวิเคราะห์การหักล้างฤทธิ์ของเชื้อ SARS-CoV-2 – NT50 (ค่าไตเตอร์) ^e							
อายุ	N ^a	n ^f (%) (95% CI ^g) (1 เดือนหลังจาก ได้รับวัคซีนเข็มที่ 3)	อายุ	N ^a	n ^f (%) (95% CI ^g) (1 เดือนหลังจาก ได้รับวัคซีนเข็มที่ 2)	อายุ	ความแตกต่าง ในอัตราการ ตอบสนองทาง ภูมิคุ้มกัน % ^h (95% CI) ⁱ
2 ถึง 4 ปี	141	141 (100.0) (97.4, 100.0)	16 ถึง 25 ปี	170	168 (98.8) (95.8, 99.9)	2 ถึง 4 ปี/ 16 ถึง 25 ปี	1.2 (1.5, 4.2)
6 ถึง 23 เดือน	80	80 (100.0) (95.5, 100.0)	16 ถึง 25 ปี	170	168 (98.8) (95.8, 99.9)	6 ถึง 23 เดือน/ 16 ถึง 25 ปี	1.2 (3.4, 4.2)

คำย่อ: CI = ช่วงความเชื่อมั่น; GMR = อัตราส่วนค่าเฉลี่ยเรขาคณิต; GMT = ค่าไตเตอร์เฉลี่ยเรขาคณิต; LLOQ = ขีดจำกัดล่างของการวัดเชิงปริมาณ; NAAT = การตรวจ nucleic acid amplification; N-binding = การจับกับ nucleoprotein ของเชื้อ SARS-CoV-2; NT50 = ค่าไตเตอร์ที่หักล้างฤทธิ์ของเชื้อไวรัสที่ร้อยละ 50; SARS-CoV-2 = severe acute respiratory syndrome coronavirus 2

หมายเหตุ: ผู้เข้าร่วมการศึกษาซึ่งไม่มีหลักฐานทางภูมิคุ้มกันวิทยาหรือทางไวรัสวิทยาของการติดเชื้อ SARS-CoV-2 ในอดีต [(นานถึง 1 เดือนหลังจากได้รับวัคซีนเข็มที่ 2 (การศึกษาที่ 2) หรือ 1 เดือนหลังจากได้รับวัคซีนเข็มที่ 3 (การศึกษาที่ 3) โดยการเก็บตัวอย่างเลือด)] [(เช่น ผลการตรวจ N-binding antibody [ซีรัม] ให้ผลลบเมื่อได้รับวัคซีนเข็มที่ 1, เข็มที่ 3 (การศึกษาที่ 3) และ 1 เดือนหลังจากได้รับวัคซีนเข็มที่ 2 (การศึกษาที่ 2) หรือ 1 เดือนหลังจากได้รับวัคซีนเข็มที่ 3 (การศึกษาที่ 3) ผลการตรวจ SARS-CoV-2 โดยวิธี NAAT [nasal swab] ไม่พบเชื้อที่การันตตรวจเพื่อรับวัคซีนเข็มที่ 1

เข็มที่ 2 และเข็มที่ 3 (การศึกษาที่ 3) และให้ผลลบในการทดสอบ NAAT (nasal swab) ที่การนัดหมายที่ไม่ได้กำหนดไว้จนถึง 1 เดือนหลังจากได้รับวัคซีนเข็มที่ 2 (การศึกษาที่ 2) หรือ 1 เดือนหลังจากได้รับวัคซีนเข็มที่ 3 (การศึกษาที่ 3) จากการเก็บตัวอย่างเลือด] และไม่มีประวัติทางการแพทย์ของการเป็นโรคโควิด-19 ถูกนำไปรวมอยู่ในการวิเคราะห์
 หมายเหตุ: การตอบสนองทางภูมิคุ้มกันถูกกำหนดให้เป็นการบรรลุสู่การเพิ่มสูงขึ้นมากกว่าหรือเท่ากับ 4 เท่าจากค่าตั้งต้นของการศึกษา (ก่อนฉีดวัคซีนเข็มที่ 1) หากการวัดค่าที่จุดเริ่มต้นการศึกษาอยู่ต่ำกว่า LLOQ การวัดค่าหลังการฉีดวัคซีนที่มากกว่าหรือเท่ากับ 4 เท่าของ LLOQ จะพิจารณาให้มีการตอบสนองทางภูมิคุ้มกัน

- a. n = จำนวนของผู้เข้าร่วมการศึกษาที่มีการทดสอบที่ถูกต้องและแน่นอนสำหรับการตรวจวิเคราะห์เฉพาะที่จุดเวลาที่ฉีดวัคซีน/เก็บตัวอย่างเฉพาะที่ได้กำหนดไว้สำหรับ GMTs และจำนวนของผู้เข้าร่วมการศึกษาที่มีผลการทดสอบที่ถูกต้องและแน่นอนสำหรับการตรวจวิเคราะห์ที่ได้กำหนดไว้ทั้งที่จุดเวลาที่ค่าตั้งต้นของการศึกษาและเวลาที่ฉีดวัคซีน/เก็บตัวอย่างสำหรับอัตราการตอบสนองทางภูมิคุ้มกัน
- b. GMTs และช่วงความเชื่อมั่นแบบ 2-sided ที่ 95% ถูกคำนวณโดยใช้การยกกำลังลอการิทึมเฉลี่ยของไคเตอร์และช่วงความเชื่อมั่นที่สอดคล้องกัน (พิจารณาตาม Student t distribution) ผลการวิเคราะห์ที่ต่ำกว่า LLOQ ถูกกำหนดไว้ที่ $0.5 \times \text{LLOQ}$
- c. GMRs และช่วงความเชื่อมั่นแบบ 2-sided ที่ 95% ถูกคำนวณโดยใช้การยกกำลังความแตกต่างของลอการิทึมเฉลี่ยของไคเตอร์ (กลุ่มที่มีอายุน้อยกว่า ลบด้วยอายุ 16 ถึง 25 ปี) และช่วงความเชื่อมั่นที่สอดคล้องกัน (พิจารณาตาม Student t distribution)
- d. สำหรับกลุ่มที่มีอายุน้อยกว่า (อายุ 2 ถึง 4 ปี, อายุ 6 ถึง 23 เดือน) immunobridging ที่อิงมาจาก GMR ถูกกำหนดถ้าขอบเขตล่างของช่วงความเชื่อมั่นแบบ 2-sided ที่ 95% สำหรับอัตราส่วน GMR สูงกว่า 0.67 และจุดประมาณค่าของ GMR อยู่ที่มากกว่าหรือเท่ากับ 0.8
- e. SARS-CoV-2 NT50 ถูกกำหนดโดยใช้การตรวจวิเคราะห์ SARS-CoV-2 mNeonGreen Virus Microneutralisation Assay การตรวจวิเคราะห์นี้ใช้ fluorescent reporter virus ที่ได้มาจากเชื้อสายพันธุ์ USA_WA1/2020 และค่าการหักล้างฤทธิ์ของเชื้อไวรัสถูกอ่านบน Vero cell monolayers โดย NT50 ตัวอย่างถูกกำหนดให้เป็น reciprocal serum dilution ซึ่งเชื้อไวรัสถูกหักล้างฤทธิ์ร้อยละ 50
- f. n = จำนวนของผู้เข้าร่วมการศึกษาที่มีการตอบสนองทางภูมิคุ้มกันสำหรับการตรวจวิเคราะห์ที่ได้กำหนดไว้ ณ เวลาที่ได้รับวัคซีน/เก็บตัวอย่าง
- g. ช่วงความเชื่อมั่นแบบ exact 2-sided ได้มาจากวิธี Clopper และ Pearson
- h. ความแตกต่างในสัดส่วนได้แสดงไว้ในรูปของร้อยละ (กลุ่มที่มีอายุน้อยกว่าลบด้วยอายุ 16 ถึง 25 ปี)
- i. ช่วงความเชื่อมั่นแบบ 2-sided ได้มาจากวิธีการ Miettinen และ Nurminen สำหรับความแตกต่างในสัดส่วนซึ่งได้แสดงไว้ในรูปของร้อยละ
- j. สำหรับกลุ่มที่มีอายุน้อยกว่าแต่ละกลุ่ม (อายุ 2 ถึง 4 ปี, อายุ 6 ถึง 23 เดือน) immunobridging ที่พิจารณาตามอัตราการตอบสนองทางภูมิคุ้มกันถูกกำหนด ถ้าขอบเขตล่างของช่วงความเชื่อมั่นแบบ 2-sided ที่ช่วงความเชื่อมั่น 95% สำหรับความแตกต่างในสัดส่วนสูงกว่าร้อยละ -10.0 โดยมีเงื่อนไขว่าต้องเป็นไปตามเกณฑ์ของ immunobridging ที่อิงมาจาก GMR

5.2. คุณสมบัติทางเภสัชจลนศาสตร์

ไม่เกี่ยวข้อง

5.3. ข้อมูลความปลอดภัยจากการศึกษาพรีคลินิก

ข้อมูลที่ไม่ใช่การศึกษาทางคลินิกเผยให้เห็นว่าไม่มีอันตรายเป็นพิเศษต่อมนุษย์จากการศึกษาแบบมาตรฐาน ด้านความเป็นพิษในการให้ยาซ้ำ ๆ และความเป็นพิษต่อระบบสืบพันธุ์และพัฒนาการ

ความเป็นพิษทั่วไป

การฉีดโคเมอร์เนตีเข้ากล้ามเนื้อในหนู (rat) (ได้รับวัคซีนในขนาดยาเต็ม 3 โดสของที่ให้ในมนุษย์ สัปดาห์ละครั้ง ซึ่งทำให้มีระดับยาเชิงสัมพันธ์ในหนูที่สูงกว่าเนื่องมาจากความแตกต่างของน้ำหนักตัว) 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 ซึ่งทำให้มีระดับยาเชิงสัมพันธ์ในหนูที่สูงกว่าเนื่องมาจากความแตกต่างของน้ำหนักตัว โดยฉีดวัคซีนระหว่างช่วงก่อนการผสมพันธุ์วันที่ 21 และช่วงตั้งครรภ์วันที่ 20) พบว่ามีการตอบสนองของแอนติบอดีที่กล่าวถึงต่อ SARS-CoV-2 (neutralising antibody) ในสัตว์ตัวแม่จากระยะก่อนการผสมพันธุ์ไปจนถึงจุดสิ้นสุดการศึกษา ซึ่งเป็นวันที่ 21 หลังคลอด ทั้งยังพบการตอบสนองในตัวอ่อนในครรภ์และในลูกสัตว์อีกด้วย ไม่มีผลที่เกี่ยวข้องกับวัคซีนต่อการสืบพันธุ์ของตัวเมีย การตั้งครรภ์ หรือพัฒนาการของเอ็มบริโอ-ตัวอ่อนในครรภ์ หรือลูกสัตว์ ไม่มีข้อมูลของโคเมอร์เนตีเกี่ยวกับการข้ามผ่านรกของวัคซีนหรือการขับวัคซีนออกทางน้ำนม

6. รายละเอียดทางเภสัชกรรม

6.1. รายการตัวยาไม่สำคัญ

((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. ความไม่เข้ากันของยา

ห้ามผสมผลิตภัณฑ์ยานี้กับผลิตภัณฑ์ยาชนิดอื่น ๆ ยกเว้นผลิตภัณฑ์ยาที่ได้รับระบุไว้ในหัวข้อ 6.6. ข้อควรระวังพิเศษในการกำจัดและการบริหารจัดการอื่น ๆ

6.3. อายุของยา

ขวดวัคซีนที่ยังไม่ได้เปิดใช้

ขวดวัคซีนที่แช่แข็ง

18 เดือนเมื่อเก็บที่อุณหภูมิ -90 องศาเซลเซียสถึง -60 องศาเซลเซียส

เมื่อได้รับวัคซีนแช่แข็งที่อุณหภูมิ -90 องศาเซลเซียสถึง -60 องศาเซลเซียส จะสามารถเก็บวัคซีนไว้ในตู้แช่แข็งที่อุณหภูมิ -90 องศาเซลเซียสถึง -60 องศาเซลเซียสหรือ 2 องศาเซลเซียสถึง 8 องศาเซลเซียส

เมื่อเก็บวัคซีนไว้ในตู้แช่แข็งที่อุณหภูมิ -90 องศาเซลเซียสถึง -60 องศาเซลเซียส สามารถละลายวัคซีนแช่แข็งขนาดบรรจุ 10 ขวดได้ที่อุณหภูมิ 2 องศาเซลเซียสถึง 8 องศาเซลเซียสเป็นเวลา 2 ชั่วโมง หรือสามารถละลายวัคซีนแช่แข็งแต่ละขวด ที่อุณหภูมิห้อง (ไม่เกิน 30 องศาเซลเซียส) เป็นเวลา 30 นาที

ขวดวัคซีนที่ละลายจากการแช่แข็งแล้ว

เมื่อนำวัคซีนออกมาจากตู้แช่แข็งแล้ว อาจเก็บขวดวัคซีนที่ยังไม่ได้เปิดใช้โดยการแช่เย็นที่อุณหภูมิ 2 องศาเซลเซียสถึง 8 องศาเซลเซียสเป็นเวลาไม่เกิน 10 สัปดาห์ โดยใช้วัคซีนภายในอายุของยาที่มีระยะเวลา 18 เดือน

- เมื่อนำวัคซีนไปเก็บที่อุณหภูมิ 2 องศาเซลเซียสถึง 8 องศาเซลเซียส จะต้องเขียนวันหมดอายุใหม่บนกล่องบรรจุภัณฑ์ภายนอก โดยควรใช้หรือทิ้งวัคซีนภายในวันหมดอายุใหม่และขีดฆ่าวันหมดอายุเดิม
- หากได้รับวัคซีนที่เก็บที่อุณหภูมิ 2 องศาเซลเซียสถึง 8 องศาเซลเซียส ควรเก็บวัคซีนไว้ที่อุณหภูมิ 2 องศาเซลเซียสถึง 8 องศาเซลเซียส วันหมดอายุที่อยู่บนกล่องบรรจุภัณฑ์ด้านนอกควรจะถูกเปลี่ยนตามวันหมดอายุของวัคซีนที่ได้แช่เย็น และควรจะขีดฆ่าวันหมดอายุเดิม

ขวดวัคซีนที่ยังไม่ได้เปิดใช้สามารถเก็บไว้ที่อุณหภูมิระหว่าง 8 องศาเซลเซียสและ 30 องศาเซลเซียสได้นานถึง 12 ชั่วโมง

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

ข้อมูลนี้มีวัตถุประสงค์ให้เป็นแนวทางสำหรับบุคลากรทางการแพทย์ ในกรณีที่อุณหภูมิออกนอกช่วงสภาวะ จัดเก็บที่ระบุเป็นการชั่วคราวเท่านั้น

ผลิตภัณฑ์วัคซีนที่เจือจางแล้ว

วัคซีนที่เจือจางในสารละลายโซเดียมคลอไรด์ 9 มิลลิกรัม/มิลลิลิตร (0.9%) สำหรับฉีด มีความคงตัวทางเคมีและ ทางกายภาพในขณะที่ใช้งาน (in-use stability) ที่อุณหภูมิ 2 องศาเซลเซียสถึง 30 องศาเซลเซียส เป็นเวลา 12 ชั่วโมง ซึ่งรวมระยะเวลาระหว่างขนส่งไม่เกิน 6 ชั่วโมง อย่างไรก็ตาม ในแง่ของการปนเปื้อนทางจุลชีพ ควรใช้ ผลิตภัณฑ์ทันที หากไม่ใช้ทันที เวลาและสภาวะในการเก็บในการใช้งานจะถือเป็นความรับผิดชอบของผู้ใช้

6.4. ข้อควรระวังพิเศษในการเก็บยา

เก็บวัคซีนไว้ในตู้แช่แข็งที่อุณหภูมิ -90 องศาเซลเซียสถึง -60 องศาเซลเซียส

เก็บยาไว้ในบรรจุภัณฑ์เดิมเพื่อไม่ให้ยาโดนแสง

ในระหว่างการเก็บรักษา ให้ขวดวัคซีนสัมผัสแสงไฟในห้องให้น้อยที่สุด และหลีกเลี่ยงการโดนแสงแดดและ แสงอัลตราไวโอเล็ตโดยตรง

สำหรับสภาวะการเก็บวัคซีนหลังจากที่ละลายจากการแช่แข็งและเจือจางผลิตภัณฑ์ยาแล้ว ดูหัวข้อ 6.3. อายุของยา

6.5. ลักษณะและส่วนประกอบของภาชนะบรรจุ

สารเข้มข้นสำหรับกระจายตัว 0.4 มิลลิลิตร บรรจุในขวดแก้วใสความจุขนาด 2 มิลลิลิตรสำหรับใช้หลายครั้ง (multidose vial) (แก้ว type I) ที่มีจุกยาง (จุกยางโพรโอมบิลทิลสังเคราะห์) และฝาปิดพลาสติกแบบ flip-off สีแดงที่มีฝนิกอลูมิเนียม แต่ละขวดมีวัคซีนบรรจุอยู่ 10 โดส ดูหัวข้อ 6.6. ข้อควรระวังพิเศษในการกำจัดและ การบริหารจัดการอื่น ๆ

ขนาดบรรจุภัณฑ์ : 10 ขวด

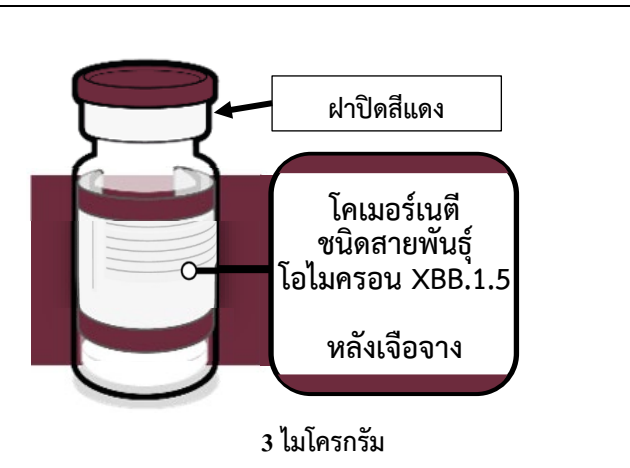
6.6. ข้อควรระวังพิเศษในการกำจัดและการบริหารจัดการอื่น ๆ

คำแนะนำในการจัดการ

บุคลากรทางการแพทย์ควรเตรียมโคเมอร์เนตซินชนิดสายพันธุ์โอไมครอน XBB.1.5 โดยใช้เทคนิคปราศจากเชื้อ เพื่อให้มั่นใจถึงการปลอดเชื้อของวัคซีนชนิดกระจายตัวที่เตรียม

ช่วงอายุ	ข้อมูลการเจ็บจาง	จำนวนโตสต่อขวด หลังเจ็บจาง	ปริมาตรต่อโตส
อายุ 6 เดือนถึง 4 ปี	ให้เจ็บจางด้วยสารละลาย โซเดียมคลอไรด์ 0.9% ปราศจากเชื้อสำหรับฉีด ปริมาตร 2.2 มิลลิลิตร ก่อนใช้	10	0.2 มิลลิลิตร

การตรวจสอบยาโคเมอร์เนตี (Comirnaty™) ชนิดสายพันธุ์โอไมครอน XBB.1.5 (ขนาด 3 ไมโครกรัม)/โดส ชนิดเข้มข้นสำหรับกระจายตัวสำหรับฉีด (สำหรับเด็กทารกและเด็กอายุ 6 เดือนถึง 4 ปี)



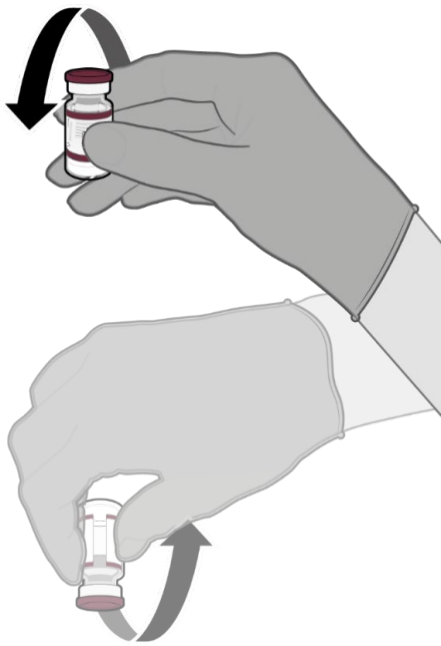
- ตรวจสอบว่าขวดยามีฝาปิดพลาสติกสีแดงและชื่อผลิตภัณฑ์คือ โคเมอร์เนตีชนิดสายพันธุ์โอไมครอน XBB.1.5 (ขนาด 3 ไมโครกรัม)/โดส
- หากขวดยามีชื่อผลิตภัณฑ์อีกชื่อหนึ่งบนฉลาก โปรดดูเอกสารกำกับยาสำหรับสูตรตำรับยานั้น

การบริหารจัดการก่อนการใช้โคเมอร์เนตี (Comirnaty™) ชนิดสายพันธุ์โอไมครอน XBB.1.5 (ขนาด 3 ไมโครกรัม)/โดส ชนิดเข้มข้นสำหรับกระจายตัวสำหรับฉีด (สำหรับเด็กทารกและเด็กอายุ 6 เดือนถึง 4 ปี)



- หากเก็บขวดวัคซีนสำหรับใช้หลายครั้งในตู้แช่แข็ง จะต้องละลายวัคซีนก่อนนำไปใช้ ละลายวัคซีนแช่แข็งโดยตั้งทิ้งไว้ที่อุณหภูมิ 2 องศาเซลเซียสถึง 8 องศาเซลเซียส อาจใช้เวลาละลายบรรจุภัณฑ์ที่มีขวดวัคซีนบรรจุอยู่ 10 ขวดนาน 2 ชั่วโมง ตรวจสอบให้แน่ใจว่าขวดวัคซีนได้ละลายจากการแช่แข็งอย่างสมบูรณ์แล้ว ก่อนนำไปใช้งาน
- เก็บไว้วันหมดอายุบนกล่อง เมื่อย้ายขวดวัคซีนไปเก็บที่อุณหภูมิ 2 องศาเซลเซียสถึง 8 องศาเซลเซียส
- สามารถเก็บขวดวัคซีนที่ยังไม่ได้เปิดใช้ที่อุณหภูมิ 2 องศาเซลเซียสถึง 8 องศาเซลเซียส เป็นเวลาไม่เกิน 10 สัปดาห์ และใช้วัคซีนไม่เกินวันหมดอายุที่พิมพ์บนฉลาก
- หรืออีกทางหนึ่ง สามารถวางขวดวัคซีนที่แช่แข็งแต่ ละขวดให้ละลายที่อุณหภูมิสูงถึง 30 องศาเซลเซียส เป็นเวลา 30 นาทีสำหรับการใช้ทันที
- ก่อนใช้ วัคซีนที่ยังไม่เปิดสามารถเก็บได้ 12 ชั่วโมง ที่ 30 องศาเซลเซียส การละลายขวดยาสามารถทำได้ในห้องที่มีแสงสว่าง

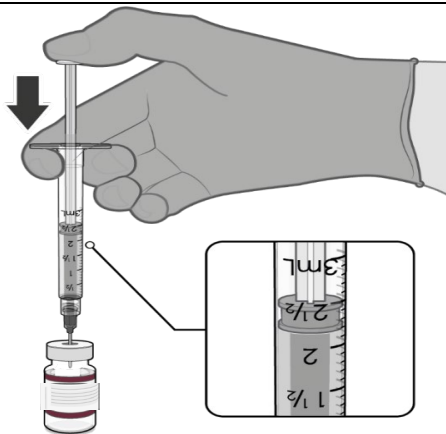
การผสมให้เข้ากันก่อนเจือจางโคเมอร์เนตี (Comirnaty™) ชนิดสายพันธุ์โอไมครอน XBB.1.5 (ขนาด 3 ไมโครกรัม)/โดส ชนิดเข้มข้นสำหรับกระจายตัวสำหรับฉีด (สำหรับเด็กทารกและเด็กอายุ 6 เดือนถึง 4 ปี)



คว่ำซ้ำ ๆ 10 ครั้งอย่างเบามือ

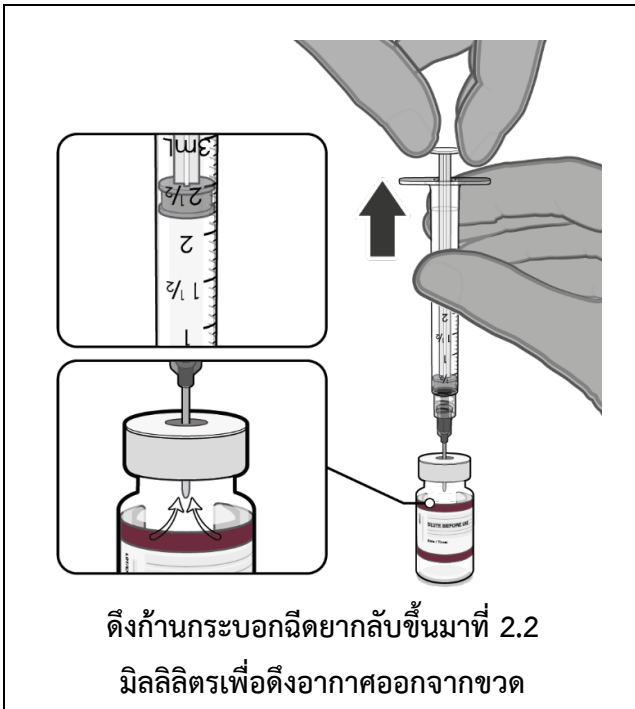
- นำวัคซีนที่ละลายจากการแช่แข็งแล้วไปวางในอุณหภูมิห้อง และคว่ำขวดวัคซีนขึ้นลงซ้ำ ๆ อย่างเบามือ 10 ครั้ง ก่อนที่จะเจือจาง ห้ามเขย่า
- ก่อนเจือจาง วัคซีนที่ละลายจากการแช่แข็งแล้ว อาจมีอนุภาคสีขาวถึงสีออกเหลืองอ่อนได้

การเจือจางโคเมอร์เนตี (Comirnaty™) ชนิดสายพันธุ์โอไมครอน XBB.1.5 (ขนาด 3 ไมโครกรัม)/โดส ชนิดเข้มข้นสำหรับกระจายตัวสำหรับฉีด (สำหรับเด็กทารกและเด็กอายุ 6 เดือนถึง 4 ปี)



สารละลายโซเดียมคลอไรด์ 9 มิลลิกรัม/
มิลลิลิตร (0.9%) ชนิดฉีด
ปริมาตร 2.2 มิลลิลิตร

- จะต้องเจือจางวัคซีนที่ละลายจากการแช่แข็งแล้วในขวดเดิมด้วยสารละลายโซเดียมคลอไรด์ 9 มิลลิกรัม/มิลลิลิตร (0.9%) ปริมาตร 2.2 มิลลิลิตร โดยใช้เข็มฉีดยาชนิด 21 gauge หรือ เข็มฉีดยาที่มีปลายแคบกว่าและใช้เทคนิคปราศจากเชื้อ



- ปรับความดันในขวดวัคซีนให้สมดุลก่อนดึงเข็มฉีดยาออกจากขวดวัคซีน โดยดูดอากาศปริมาตร 2.2 มิลลิลิตรเข้าไปในกระบอกฉีดยาเปล่า

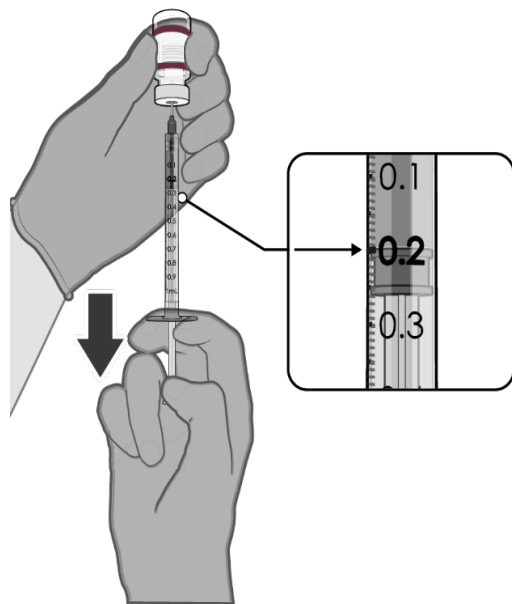


- คว่ำขวดวัคซีนชนิดกระจายตัวที่เจือจางแล้วซ้ำ ๆ อย่างเบามือ 10 ครั้ง ห้ามเขย่า
- วัคซีนที่เจือจางแล้วควรเป็นวัคซีนชนิดกระจายตัวที่มีสีขาวถึงสีออกเหลืองอ่อน (off-white) ซึ่งไม่มีอนุภาคที่สามารถเห็นได้ด้วยตาเปล่า ห้ามใช้วัคซีนที่เจือจางแล้วหากเห็นว่า มีอนุภาคหรือเปลี่ยนสี



- ควรแก้ไขวันที่และเวลาที่ถูกต้องไว้บนขวดวัคซีนที่เจือจางแล้ว
- หลังจากเจือจาง ให้เก็บวัคซีนไว้ที่อุณหภูมิ 2 องศาเซลเซียสถึง 30 องศาเซลเซียสและใช้วัคซีนภายใน 12 ชั่วโมง
- ห้ามแช่แข็งหรือเขย่าวัคซีนชนิดกระจายตัวที่เจือจางแล้ว หากนำไปแช่เย็น ควรทิ้งวัคซีนชนิดกระจายตัวที่เจือจางแล้วให้มีอุณหภูมิห้องก่อนนำไปใช้

การเตรียมวัคซีนโคเมอร์เนตี (Comirnaty™) ชนิดสายพันธุ์โอไมครอน XBB.1.5 (ขนาด 3 ไมโครกรัม)/โดส ชนิดเข้มข้นสำหรับกระจายตัวสำหรับฉีดที่ขนาดยา 0.2 มิลลิลิตร สำหรับใช้หนึ่งครั้ง (สำหรับเด็กทารกและเด็กอายุ 6 เดือนถึง 4 ปี)



วัคซีนที่เจือจางแล้ว 0.2 มิลลิลิตร

- หลังจากเจือจาง จะมีวัคซีนบรรจุในขวด 2.6 มิลลิลิตร ซึ่งจะสามารถดูดวัคซีนโดสละ 0.2 มิลลิลิตรจากขวดวัคซีนได้ 10 โดส
- ใช้เทคนิคปราศจากเชื้อ ทำความสะอาดจุกยางของขวดวัคซีนโดยใช้แผ่นฆ่าเชื้อสำหรับทำความสะอาดสำหรับใช้ครั้งเดียว
- ดูดโคเมอร์เนตีชนิดสายพันธุ์โอไมครอน XBB.1.5 ปริมาตร 0.2 มิลลิลิตรออกจากขวดวัคซีนสำหรับเด็กทารกและเด็กอายุ 6 เดือนถึง 4 ปี

ควรใช้กระบอกฉีดยาและ/หรือเข็มฉีดยาที่มีปริมาตรยาตกค้างต่ำ (low dead-volume) เพื่อให้สามารถดูดวัคซีนออกจากขวดวัคซีนได้ 10 โดส กระบอกฉีดยาและเข็มฉีดยาที่มีปริมาตรยาตกค้างต่ำควรมีปริมาตรยาตกค้างไม่เกิน 35 ไมโครลิตร

หากใช้กระบอกฉีดยาและเข็มฉีดยาแบบมาตรฐาน วัคซีนหนึ่งขวดอาจมีปริมาณไม่เพียงพอสำหรับการดูดวัคซีนโดสที่ 10

- ขนาดวัคซีนสำหรับฉีดแต่ละโดสต้องมีปริมาตร 0.2 มิลลิลิตร
- หากปริมาณวัคซีนที่เหลืออยู่ในขวดวัคซีนไม่เพียงพอสำหรับการฉีดวัคซีนเต็มโดสที่ขนาด 0.2 มิลลิลิตร ให้ทิ้งขวดวัคซีนและวัคซีนใด ๆ ที่เหลือในขวด
- ทิ้งวัคซีนใด ๆ ที่ไม่ได้ใช้ภายใน 12 ชั่วโมงหลังจากเจือจาง

การกำจัดยา

ควรทิ้งผลิตภัณฑ์ยาที่ไม่ได้ใช้หรือของเสียใด ๆ ตามข้อกำหนดของท้องถิ่น

7. ชื่อผู้รับอนุญาตผลิตหรือนำหรือสั่งยาแผนปัจจุบันเข้ามาในราชอาณาจักร
บริษัท ไฟเซอร์ (ประเทศไทย) จำกัด

8. เลขทะเบียนตำรับยา

1C 8/64 (NBC)

9. วันที่ได้รับอนุมัติทะเบียนตำรับยา

24 มิถุนายน 2564

10. วันที่มีการแก้ไขปรับปรุงเอกสาร

26 กันยายน 2566

LPD Revision No.: 12.1

LPD Date: September 26, 2023

Country: Thailand

ข้อมูลฉลากผลิตภัณฑ์

COMIRNATY™

Omicron XBB.1.5 (3 micrograms)/dose

Concentrate for dispersion for injection

Infants and children 6 months to 4 years

COVID-19 mRNA Vaccine (nucleoside modified)

Raxtozinameran

10 Multidose Vials

Statement of active substance(s)

After dilution, each vial contains 10 doses of 0.2 mL.

Each dose (0.2 mL) contains 3 micrograms of raxtozinameran.

List of Excipients

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

Method and route(s) of administration

Intramuscular Use after dilution.

Read the package leaflet before use.

Keep out of the sight and reach of children.

Scan QR code for more information.



Scan QR code for more information

MUST BE DILUTED BEFORE USE:

Dilute each vial with 2.2 mL sodium chloride 9 mg/mL (0.9%) solution for injection.

Storage condition

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

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

After dilution, store the vaccine at 2°C to 30°C and use within 12 hours.

ยาควบคุมพิเศษ

Reg. No. 1C 8/64 (NBC)

PC:

Lot/EXP (at -90 °C to -60 °C)/SN/mfg

(ขาสีอายุ)

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



ใช้เฉพาะสถานพยาบาล

Manufactured by:

- Pfizer Manufacturing Belgium NV, Puurs-Sint-Amunds, Belgium

Released by:

- Pfizer Manufacturing Belgium NV, Puurs-Sint-Amunds, Belgium

- BioNTech Manufacturing GmbH, Mainz, Germany

Imported by:

Pfizer (Thailand) Limited

Bangkok, Thailand

**FOR 6 MONTHS TO 4 YEARS OF AGE
DILUTE BEFORE USE**

COMIRNATY™

1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT

Comirnaty™
Omicron XBB.1.5 (3 micrograms)/dose
Concentrate for dispersion for injection
COVID-19 mRNA Vaccine (nucleoside modified)

2. QUALITATIVE AND QUANTITATIVE COMPOSITION

One dose (0.2 mL) contains 3 micrograms of raxtozinameran, a COVID-19 mRNA Vaccine (embedded in lipid nanoparticles).

This is a multidose vial with a maroon cap and must be diluted before use.

One vial (0.4 mL) contains 10 doses of 0.2 mL after dilution, see sections **4.2. Posology and Method of Administration** and **6.6. Special Precautions for Disposal and Other Handling**.

Raxtozinameran 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 XBB.1.5).

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

3. PHARMACEUTICAL FORM

Concentrate for dispersion for injection (sterile concentrate).
The vaccine is a white to off-white frozen dispersion (pH: 6.9 - 7.9).

4. CLINICAL PARTICULARS

4.1. Therapeutic Indications

Comirnaty Omicron XBB.1.5 (3 micrograms)/dose concentrate for dispersion for injection is indicated for active immunisation to prevent COVID-19 caused by SARS-CoV-2, in infants and children aged 6 months to 4 years.

4.2. Posology and Method of Administration

Posology

Infants and children 6 months to 4 years of age without history of completion of a COVID-19 primary course or prior SARS-CoV-2 infection

Comirnaty Omicron XBB.1.5 (3 micrograms)/dose is administered intramuscularly after dilution as a primary course of 3 doses (0.2 mL each). It is recommended to administer the second dose 3 weeks after the first dose followed by a third dose administered at least 8 weeks after the second dose (see sections **4.4. Special Warnings and Precautions for Use** and **5.1. Pharmacodynamic Properties**).

If a child turns 5 years old between their doses in the primary course, he/she should complete the primary course at the same 3 micrograms dose level.

Infants and children 6 months to 4 years of age with history of completion of a COVID-19 primary course or prior SARS CoV-2 infection

Comirnaty Omicron XBB.1.5 (3 micrograms)/dose is administered intramuscularly after dilution as a single dose of 0.2 mL for infants and children 6 months to 4 years of age.

For individuals who have previously been vaccinated with a COVID-19 vaccine, Comirnaty Omicron XBB.1.5 should be administered at least 3 months after the most recent dose of a COVID-19 vaccine.

Severely immunocompromised aged 6 months to 4 years

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**).

Interchangeability

The primary course may consist of either Comirnaty, Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 or Comirnaty Omicron XBB.1.5 (or a combination) but not exceeding the total number of doses required as primary course. The primary course should only be administered once.

The interchangeability of Comirnaty with COVID-19 vaccines from other manufacturers has not been established.

Paediatric population

There are paediatric formulations available for children 5 to 11 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.

Method of administration

Comirnaty Omicron XBB.1.5 (3 micrograms)/dose concentrate for dispersion for injection should be administered intramuscularly after dilution (see section **6.6. Special Precautions for Disposal and Other Handling**).

After dilution, vials of Comirnaty Omicron XBB.1.5 contain 10 doses of 0.2 mL of vaccine. In order to extract 10 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 10 doses from a single vial.

Irrespective of the type of syringe and needle:

- Each dose must contain 0.2 mL of vaccine.
- If the amount of vaccine remaining in the vial cannot provide a full dose of 0.2 mL, discard the vial and any excess volume.
- Do not pool excess vaccine from multiple vials.

In infants from 6 to less than 12 months of age, the recommended injection site is the anterolateral aspect of the thigh. In individuals 1 year of age and older, the recommended injection site is the anterolateral aspect of the thigh or the deltoid muscle.

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, dilution, handling and disposal of the vaccine, see section **6.6. Special Precautions for Disposal and Other Handling**.

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. Available data suggest that the course of myocarditis and pericarditis following vaccination is not different from myocarditis or pericarditis in general (see section **4.8. Undesirable Effects**).

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 Omicron XBB.1.5 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 Omicron XBB.1.5 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 Omicron XBB.1.5 with other vaccines has not been studied.

4.6. Fertility, Pregnancy and Lactation

Comirnaty Omicron XBB.1.5 (3 micrograms)/dose concentrate for dispersion for injection is not intended for individuals older than 5 years of age.

For details for use in individuals older than 5 years of age, please refer to the product leaflet for those formulations.

4.7. Effects on Ability to Drive and Use Machines

Comirnaty Omicron XBB.1.5 has no or negligible influence on the ability to drive, cycle, and use machines. However, some of the effects mentioned under section **4.8. Undesirable Effects** may temporarily affect the ability to drive, cycle, or use machines.

4.8. Undesirable Effects

Summary of safety profile

The safety of Comirnaty Omicron XBB.1.5 is inferred from safety data of the prior Comirnaty vaccines.

Comirnaty

Infants 6 to 23 months of age – after 3 doses

In an analysis of Study 3 (Phase 2/3), 1,776 infants (1,178 initially approved Comirnaty 3 mcg and 598 placebo) were 6 to 23 months of age. Based on data in the blinded placebo-controlled follow-up period up to the cut-off date of 29 April 2022, 570 infants 6 to 23 months of age who received a 3-dose primary course (386 Comirnaty 3 mcg and 184 placebo) have been followed for a median of 1.3 months after the third dose.

The most frequent adverse reactions in infants 6 to 23 months of age that received any primary course dose included irritability (> 60%), drowsiness (> 40%), decreased appetite (> 30%), tenderness at the injection site (> 20%), injection site redness and fever (> 10%).

Children 2 to 4 years of age – after 3 doses

In an analysis of Study 3 (Phase 2/3), 2,750 children (1,835 Comirnaty 3 mcg and 915 placebo) were 2 to 4 years age. Based on data in the blinded placebo-controlled follow-up period up to the cut-off date of April 29, 2022, 886 children 2 to 4 years of age who received a 3-dose primary course (606 Comirnaty 3 mcg and 280 placebo) have been followed a median of 1.4 months after the third dose.

The most frequent adverse reactions in children 2 to 4 years of age that received any primary course dose included pain at injection site and fatigue (> 40%), injection site redness and fever (> 10%).

Children 5 to 11 years of age (i.e., 5 to less than 12 years of age) – after 2 doses

In Study 3, a total of 3,109 children 5 to 11 years of age received at least 1 dose of Comirnaty 10 mcg and a total of 1,538 children 5 to 11 years of age received placebo. At the time of the analysis of Study 3 Phase 2/3 with data up to the cut-off date of 20 May 2022, 2,206 (1,481 Comirnaty 10 mcg and 725 placebo) children have been followed for ≥ 4 months after the second dose in the placebo-controlled blinded follow-up period. The safety evaluation in Study 3 is ongoing.

The overall safety profile of Comirnaty in participants 5 to 11 years of age was similar to that seen in participants 16 years of age and older. The most frequent adverse reactions in children 5 to 11 years of

age that received 2 doses were injection site pain (> 80%), fatigue (> 50%), headache (> 30%), injection site redness and swelling (\geq 20%), myalgia, chills, and diarrhoea (> 10%).

Children 5 to 11 years of age (i.e. 5 to less than 12 years of age) – after booster dose

In a subset from Study 3, a total of 401 children 5 to 11 years of age received a booster dose of Comirnaty 10 mcg at least 5 months (range of 5 to 9 months) after completing the primary series. The analysis of the Study 3 Phase 2/3 subset is based on data up to the cut-off date of 22 March 2022 (median follow-up time of 1.3 months).

The overall safety profile for the booster dose was similar to that seen after the primary course. The most frequent adverse reactions in children 5 to 11 years of age were injection site pain (> 70%), fatigue (> 40%), headache (> 30%), myalgia, chills, injection site redness and swelling (> 10%).

Adolescents 12 to 15 years of age – after 2 doses

In an analysis of long-term safety follow-up in Study 2, 2,260 adolescents (1,131 Comirnaty and 1,129 placebo) were 12 to 15 years of age. Of these, 1,559 adolescents (786 Comirnaty and 773 placebo) have been followed for \geq 4 months after the second dose. 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 2 doses

In Study 2, a total of 22,026 participants 16 years of age or older received at least 1 dose of Comirnaty 30 mcg and a total of 22,021 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 20,519 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 25,651 (58.2%) participants (13,031 Comirnaty and 12,620 placebo) 16 years of age and older were followed up for \geq 4 months after the second dose. This included a total of 15,111 (7,704 Comirnaty and 7,407 placebo) participants 16 to 55 years of age and a total of 10,540 (5,327 Comirnaty and 5,213 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.

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 \geq 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 (5,044 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, 1,281 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.

Omicron-adapted Comirnaty

Infants 6 to 23 months of age – after the booster (fourth dose)

In a subset from Study 6 (Phase 3), 39 participants 6 to 23 months of age who had completed 3 doses of Comirnaty, received a booster (fourth dose) of Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 (1.5/1.5 mcg) 2.1 to 8.6 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 1.7 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 reaction in participants 6 to 23 months of age was irritability ($> 20\%$), decreased appetite ($> 10\%$), and drowsiness ($> 10\%$).

Children 2 to 4 years of age – after the booster (fourth dose)

In a subset from Study 6 (Phase 3), 124 participants 2 to 4 years of age who had completed 3 doses of Comirnaty, received a booster (fourth dose) of Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 (1.5/1.5 mcg) 2.2 to 8.6 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 1.8 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 2 to 4 years of age were injection site pain ($> 30\%$) and fatigue ($> 20\%$).

Children 5 to 11 years of age (i.e. 5 to less than 12 years of age) – after the booster (fourth dose)

In a subset from Study 6 (Phase 3), 113 participants 5 to 11 years of age who had completed 3 doses of Comirnaty, received a booster (fourth dose) of Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 (5/5 mcg) 2.6 to 8.5 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 1.6 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 5 to 11 years of age were injection site pain ($> 60\%$), fatigue ($> 40\%$), headache ($> 20\%$), and muscle pain ($> 10\%$).

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 and post-authorisation experience in individuals 6 months 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 $< 1/1,000$),
- Very rare ($< 1/10,000$),
- Not known (cannot be estimated from the available data).

Table 1: Adverse reactions from Comirnaty clinical trials and post-authorisation experience in individuals 6 months of age and older

System Organ Class	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 $< 1/1,000$)	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 ⁱ , pruritus, urticaria, angioedema ^b)			Anaphylaxis
Metabolism and nutrition disorders			Decreased appetite ⁱ			
Psychiatric disorders	Irritability ^k		Insomnia			
Nervous system disorders	Headache; Drowsiness ^k		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
Musculoskeletal and connective tissue disorders	Arthralgia; Myalgia		Pain in extremity ^e			
Reproductive system and breast disorders						Heavy menstrual bleeding ^l

System Organ Class	Very common (≥ 1/10)	Common (≥ 1/100 to < 1/10)	Uncommon (≥ 1/1,000 to < 1/100)	Rare (≥ 1/10,000 to < 1/1,000)	Very rare (< 1/10,000)	Not known (cannot be estimated from the available data)
General disorders and administration site conditions	Injection site pain; Injection site tenderness ^k ; Fatigue; Chills; Pyrexia ^f ; Injection site swelling	Injection site redness ^h	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 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.
- Injection site redness occurred at a higher frequency (very common) in participants 6 months to 11 years of age.
- The frequency category for rash was common in participants 6 to 23 months of age.
- The frequency category for decreased appetite was very common in participants 6 to 23 months of age.
- Irritability, injection site tenderness, and drowsiness pertain to participants 6 to 23 months of age.
- 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 10,000 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 10,000 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 infants and children 6 months to 4 years of age – after the booster (fourth dose)

In an analysis of a subset from Study 6, 60 participants 6 months to 4 years of age received a booster (fourth dose) of Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 (1.5/1.5 mcg) after receiving 3 prior doses of Comirnaty 3 micrograms dose concentrate for dispersion. Results include immunogenicity data from a comparator subset of participants 6 months to 4 years of age in Study 3 who received 3 doses of Comirnaty 3 micrograms dose concentrate for dispersion.

At 1 month after a booster dose (fourth dose), a booster dose with Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 (1.5/1.5 mcg) elicited higher Omicron BA.4-5 specific neutralizing titres (regardless of baseline SARS-CoV-2 status) compared with the titres in the comparator group who received 3 doses of Comirnaty 3 micrograms dose concentrate for dispersion. Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 (1.5/1.5 mcg) also elicited similar reference strain-specific titres compared with the titres in the comparator group.

The vaccine immunogenicity results after a booster dose in participants 6 months to 4 years of age are presented in **Table 2**.

Table 2: Geometric mean titres – Study 6 subset – participants with or without evidence of infection – 6 months though 4 years of age – evaluable immunogenicity population

SARS-CoV-2 neutralization assay	Age group	Sampling time point ^a	Vaccine group (as assigned/randomized)			
			Study 6 Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 1.5/1.5 mcg Dose 4 and 1 month after Dose 4		Study 3 Comirnaty 3 mcg Dose 3 and 1 month after Dose 3	
			n ^b	GMT ^c (95% CI ^e)	n ^b	GMT ^c (95% CI ^e)
Omicron BA.4-5 - NT50 (titre) ^d	6 months through 4 years	Pre-vaccination	54	192.5 (120.4, 307.8)	54	70.5 (51.1, 97.2)
		1 month	58	1695.2 (1151.8, 2494.9)	54	607.9 (431.1, 857.2)
Reference strain - NT50 (titre) ^d	6 months through 4 years	Pre-vaccination	57	2678.1 (1913.0, 3749.2)	53	776.8 (536.4, 1125.0)
		1 month	58	9733.0 (7708.2, 12289.6)	53	9057.3 (7223.4, 11356.8)

Abbreviations: CI = confidence interval; GMT = geometric mean titre; LLOQ = lower limit of quantitation; NT50 = 50% neutralizing 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/BA.5).

Immunogenicity in children 5 to 11 years of age (i.e. 5 to less than 12 years of age) – after the booster (fourth dose)

In an analysis of a subset from Study 6, 103 participants 5 to 11 years of age 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. Results include immunogenicity data from a comparator subset of participants 5 to 11 years of age in Study 3 who received 3 doses of Comirnaty. In participants 5 to 11 years of age who received a fourth dose of Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 and participants 5 to 11 years of age who received a third dose of Comirnaty, 57.3% and 58.4% were positive for SARS-CoV-2 at baseline, respectively.

The immune response 1 month after a booster dose (fourth dose), Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 elicited generally similar Omicron BA.4/BA.5-specific neutralizing titres compared with the titres in the comparator group who received 3 doses of Comirnaty. Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 also elicited similar reference strain-specific titres compared with the titres in the comparator group.

The vaccine immunogenicity results after a booster dose in participants 5 to 11 years of age are presented in **Table 3**.

Table 3: Study 6 – Geometric mean ratio and Geometric mean titres – participants with or without evidence of infection – 5 to 11 years of age – evaluable immunogenicity population

SARS-CoV-2 neutralization assay	Sampling time point ^a	Vaccine group (as assigned/randomized)				
		Study 6 Comirnaty (Original/Omicron BA.4/BA.5) 10 mcg Dose 4 and 1 month after Dose 4		Study 3 Comirnaty 10 mcg Dose 3 and 1 month after Dose 3		Study 6 Comirnaty (Original/Omicron BA.4/BA.5)/Comirnaty 10 mcg
		n ^b	GMT ^c (95% CI) ^c	n ^b	GMT ^c (95% CI) ^c	GMR ^d (95% CI) ^d
Omicron BA.4-5 - NT50 (titre) ^e	Pre-vaccination	102	488.3 (361.9, 658.8)	112	248.3 (187.2, 329.5)	-
	1 month	102	2189.9 (1742.8, 2751.7)	113	1393.6 (1175.8, 1651.7)	1.12 (0.92, 1.37)
Reference strain - NT50 (titre) ^e	Pre-vaccination	102	2904.0 (2372.6, 3554.5)	113	1323.1 (1055.7, 1658.2)	-
	1 month	102	8245.9 (7108.9, 9564.9)	113	7235.1 (6331.5, 8267.8)	-

Abbreviations: CI = confidence interval; GMR = geometric mean ratio; GMT = geometric mean titre; LLOQ = lower limit of quantitation; LS = least square; N-binding = SARS-CoV-2 nucleoprotein-binding; NT50 = 50% neutralizing 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.
- GMRs and 2-sided CIs were calculated by exponentiating the difference of LS Means for the assay and the corresponding CIs based on analysis of log-transformed assay results using a linear regression model with baseline log-transformed neutralizing titers, postbaseline infection status, and vaccine group as covariates.
- 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).

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 through 17 years of age, 18 through 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% neutralizing 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 4**).

Analyses of NT50 against Omicron BA.4/BA.5 among participants 18 through 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 through 55 years of age compared to participants 56 years of age and older for both GMR and difference in seroresponse rates (**Table 4**).

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 5**).

Table 4: 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 neutralization 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 ^a)	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	2.91 (2.45, 3.44) ^f
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) ^e
Difference in percentages of participants with seroresponse at 1 month after vaccination course								
SARS-CoV-2 neutralization 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
	N ^h	n ⁱ (%) (95% CI ^k)	N ^h	n ⁱ (%) (95% CI ^k)	N ^h	n ⁱ (%) (95% CI ^l)	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	26.77 (19.59, 33.95) ⁿ

Abbreviations: CI = confidence interval; GMR = geometric mean ratio; GMT = geometric mean titre; LLOQ = lower limit of quantitation; LS = least square; NT50 = 50% neutralizing 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 neutralizing titres using a linear regression model with terms of baseline neutralizing 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 neutralizing titre category ($<$ median, \geq median) for the difference in proportions. The median of baseline neutralizing 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 5: 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 neutralization 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, 1464.3)	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% neutralizing 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

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 44,000 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 36,621 participants 12 years of age and older (18,242 in the COVID-19 mRNA Vaccine group and 18,379 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 1,616 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 2,214 person-years for the COVID-19 mRNA Vaccine and in total 2,222 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 6**.

Table 6: 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 = 18,198 Cases n^{1b} Surveillance time^c (n^{2d})	Placebo N^a = 18,325 Cases n^{1b} Surveillance time^c (n^{2d})	Vaccine efficacy % (95% CI)^e
All participants	8 2.214 (17,411)	162 2.222 (17,511)	95.0 (90.0, 97.9)
16 to 64 years	7 1.706 (13,549)	143 1.710 (13,618)	95.1 (89.6, 98.1)
65 years and older	1 0.508 (3,848)	19 0.511 (3,880)	94.7 (66.7, 99.9)
65 to 74 years	1 0.406 (3,074)	14 0.406 (3,095)	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, 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 1,000 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 7**.

Table 7: 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=20,998 Cases n1^b Surveillance time^c (n2^d)	Placebo N^a=21,096 Cases n1^b Surveillance time^c (n2^d)	Vaccine efficacy % (95% CI^e)
All participants ^f	77 6.247 (20,712)	850 6.003 (20,713)	91.3 (89.0, 93.2)
16 to 64 years	70 4.859 (15,519)	710 4.654 (15,515)	90.6 (87.9, 92.7)
65 years and older	7 1.233 (4,192)	124 1.202 (4,226)	94.5 (88.3, 97.8)
65 to 74 years	6 0.994 (3,350)	98 0.966 (3,379)	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).

* 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 1,000 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 8**) 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 8: 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 (22,505)	30 8.288 ^e (22,435)	96.7 (80.3, 99.9)
7 days after Dose 2 ^f	1 6.522 ^g (21,649)	21 6.404 ^g (21,730)	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 ≥ 30 breaths per minute, heart rate ≥ 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);
- 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 1,000 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 1,000 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 1,005 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 1,119 who received vaccine and 18 cases in 1,110 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 1,057 participants who received the vaccine and 28 cases out of 1,030 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 1,119 who received vaccine and 30 cases in 1,109 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.

Efficacy and immunogenicity in children 5 to 11 years of age (i.e., 5 to less than 12 years of age) – after 2 doses

Study 3 is a Phase 1/2/3 study comprised of an open-label vaccine dose-finding portion (Phase 1) and a multicentre, multinational, randomised, saline placebo-controlled, observer-blind efficacy portion (Phase 2/3) that has enrolled participants 5 to 11 years of age. The majority (94.4%) of randomised vaccine recipients received the second dose 19 days to 23 days after Dose 1.

Initial descriptive vaccine efficacy results in children 5 to 11 years of age without evidence of prior SARS-CoV-2 infection are presented in **Table 9**. No cases of COVID-19 were observed in either the vaccine group or the placebo group in participants with evidence of prior SARS-CoV-2 infection.

Table 9: Vaccine efficacy – First COVID-19 occurrence from 7 days after Dose 2: Without evidence of infection prior to 7 days after Dose 2 – Phase 2/3 – Children 5 to 11 years of age evaluable efficacy population

First COVID-19 occurrence from 7 days after Dose 2 in children 5 to 11 years of age without evidence of prior SARS-CoV-2 infection*			
	COVID-19 mRNA Vaccine 10 mcg/dose N ^a =1,305 Cases n1 ^b Surveillance time ^c (n2 ^d)	Placebo N ^a =663 Cases n1 ^b Surveillance time ^c (n2 ^d)	Vaccine efficacy % (95% CI)
Children 5 to 11 years of age	3 0.322 (1,273)	16 0.159 (637)	90.7 (67.7, 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 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.

- a. N = Number of participants in the specified group.
- b. n1 = Number of participants meeting the endpoint definition.
- c. Total surveillance time in 1,000 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.
- d. n2 = Number of participants at risk for the endpoint.

Pre-specified hypothesis-driven efficacy analysis was 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 efficacy analysis of Study 3 in children 5 to 11 years of age without evidence of prior infection, there were 10 cases in 2,703 participants who received the vaccine and 42 cases out of 1,348 who received placebo. The point estimate for efficacy is 88.2% (95% confidence interval 76.2, 94.7) during the period when Delta variant was the predominant circulating strain. In participants with or without evidence of prior infection there were 12 cases in the 3,018 who received vaccine and 42 cases in 1,511 participants who received placebo. The point estimate for efficacy is 85.7% (95% confidence interval 72.4, 93.2).

In Study 3, an analysis of SARS-CoV-2 50% neutralising titres (NT50) 1 month after Dose 2 in a randomly selected subset of participants demonstrated effectiveness by immunobridging of immune responses comparing children 5 to 11 years of age (i.e., 5 to less than 12 years of age) in the Phase 2/3 part of Study 3 to participants 16 to 25 years of age in the Phase 2/3 part of Study 2 who had no serological or virological evidence of past SARS CoV-2 infection up to 1 month after Dose 2, meeting the prespecified immunobridging criteria for both the geometric mean ratio (GMR) and the seroresponse difference with seroresponse defined as achieving at least 4-fold rise in SARS-CoV-2 NT50 from baseline (before Dose 1).

The GMR of the SARS-CoV-2 NT50 1 month after Dose 2 in children 5 to 11 years of age (i.e., 5 to less than 12 years of age) to that of young adults 16 to 25 years of age was 1.04 (2-sided 95% CI: 0.93, 1.18). Among participants without prior evidence of SARS-CoV-2 infection up to 1 month after Dose 2, 99.2% of children 5 to 11 years of age and 99.2% of participants 16 to 25 years of age had a seroresponse at 1 month after Dose 2. The difference in proportions of participants who had seroresponse between the 2 age groups (children – young adult) was 0.0% (2-sided 95% CI: -2.0%, 2.2%). This information is presented in **Table 10**.

Table 10: Summary of geometric mean ratio for 50% neutralising titre and difference in percentages of participants with seroresponse – comparison of children 5 to 11 years of age (Study 3) to participants 16 to 25 years of age (Study 2) – participants without evidence of infection up to 1 month after Dose 2 – immunobridging subset – Phase 2/3 – evaluable immunogenicity population

		COVID-19 mRNA Vaccine		5 to 11 years/ 16 to 25 years	
		10 mcg/dose 5 to 11 years N ^a =264	30 mcg/dose 16 to 25 years N ^a =253		
	Time point ^b	GMT ^c (95% CI ^c)	GMT ^c (95% CI ^c)	GMR ^d (95% CI ^d)	Met immunobridging objective ^e (Y/N)
Geometric mean 50% neutralising titre^f (GMT^f)	1 month after Dose 2	1197.6 (1106.1, 1296.6)	1146.5 (1045.5, 1257.2)	1.04 (0.93, 1.18)	Y
	Time point ^b	n ^g (%) (95% CI ^h)	n ^g (%) (95% CI ^h)	Difference % ⁱ (95% CI ^j)	Met immunobridging objective ^k (Y/N)
Seroresponse rate (%) for 50% neutralising titre^f	1 month after Dose 2	262 (99.2) (97.3, 99.9)	251 (99.2) (97.2, 99.9)	0.0 (-2.0, 2.2)	Y

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

Note: Participants who had no serological or virological evidence (up to 1 month post-Dose 2 blood sample collection) of past SARS-CoV-2 infection (i.e., N-binding antibody [serum] negative at Dose 1 visit and 1 month after Dose 2, SARS-CoV-2 not detected by NAAT [nasal swab] at Dose 1 and Dose 2 visits, and negative NAAT [nasal swab] at any unscheduled visit up to 1 month after Dose 2 blood collection) and had no medical history of COVID-19 were included in the analysis.

Note: Seroresponse is defined as achieving a ≥ 4 -fold rise from baseline (before Dose 1). If the baseline measurement is below the LLOQ, a postvaccination assay result $\geq 4 \times$ LLOQ is considered a seroresponse.

- N = Number of participants with valid and determinate assay results before vaccination and at 1 month after Dose 2. These values are also the denominators used in the percentage calculations for seroresponse rates.
- Protocol-specified timing for blood sample collection.
- 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 mean difference of the logarithms of the titres (5 to 11 years of age minus 16 to 25 years of age) and the corresponding CI (based on the Student t distribution).
- Immunobridging based on GMT 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 .
- 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.
- n = Number of participants with seroresponse based on NT50 1 month after Dose 2.
- Exact 2-sided CI based on the Clopper and Pearson method.
- Difference in proportions, expressed as a percentage (5 to 11 years of age minus 16 to 25 years of age).
- 2-Sided CI, based on the Miettinen and Nurminen method for the difference in proportions, expressed as a percentage.
- Immunobridging based on seroresponse rate is declared if the lower bound of the 2-sided 95% CI for the seroresponse difference is greater than -10.0%.

Immunogenicity in children 5 to 11 years of age (i.e. 5 to less than 12 years of age) – after booster dose
 A booster dose of Comirnaty was given to 401 randomly selected participants in Study 3. Effectiveness of a booster dose in ages 5 to 11 is inferred by immunogenicity. The immunogenicity of this was assessed through NT50 against the reference strain of SARS-CoV-2 (USA_WA1/2020). Analyses of NT50 1 month after the booster dose compared to before the booster dose demonstrated a substantial increase in GMTs in individuals 5 through 11 years of age who had no serological or virological evidence of past SARS-CoV-2 infection up to 1 month after the dose 2 and the booster dose. This analysis is summarized in **Table 11**.

Table 11: Summary of geometric mean titres – NT50 – participants without evidence of infection – phase 2/3 – immunogenicity set – 5 through 11 years of age – evaluable immunogenicity population

Assay	Sampling time point ^a		1 month after booster dose/ 1 month after dose 2
	1 month after booster dose (n ^b =67)	1 month after dose 2 (n ^b =96)	
	GMT ^c (95% CI ^c)	GMT ^c (95% CI ^c)	GMR ^d (95% CI ^d)
SARS-CoV-2 neutralisation assay - NT50 (titre)	2720.9 (2280.1, 3247.0)	1253.9 (1116.0, 1408.9)	2.17 (1.76, 2.68)

Abbreviations: CI = confidence interval; GMR = geometric mean ratio; 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 dose/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 $0.5 \times \text{LLOQ}$.
- GMRs and 2-sided 95% CIs were calculated by exponentiating the mean difference of the logarithms of the titres (1-Month Post-Booster Dose minus 1-Month Post-Dose 2) and the corresponding CI (based on the Student t distribution).

Efficacy and immunogenicity of a 3-dose primary course in infants and children 6 months to 4 years of age
 The efficacy analysis of Study 3 was performed across the combined population of participants 6 months through 4 years of age based on cases confirmed among 873 participants in the COVID-19 mRNA Vaccine group and 381 participants in the placebo group (2:1 randomization ratio) who received all 3 doses of study intervention during the blinded follow up period when the Omicron variant of SARS-CoV-2 (BA.2) was the predominant variant in circulation (data cut-off date of 17 June 2022).

The vaccine efficacy results after Dose 3 in participants 6 months through 4 years of age are presented in **Table 12**.

Table 12: Vaccine Efficacy – First COVID-19 Occurrence From 7 Days After Dose 3 – Blinded Follow-Up Period – Participants Without Evidence of Infection Prior to 7 Days After Dose 3 – Phase 2/3 – 6 Months to 4 Years of Age – Evaluable Efficacy (3-Dose) Population

First COVID-19 occurrence from 7 days after Dose 3 in participants without evidence of prior SARS-CoV-2 infection*			
Subgroup	COVID-19 mRNA Vaccine 3 mcg/Dose N^a=873 Cases n¹^b Surveillance Time^c (n²^d)	Placebo N^a=381 Cases n¹^b Surveillance Time^c (n²^d)	Vaccine Efficacy % (95% CI^e)
6 months through 4 years ^e	13 0.124 (794)	21 0.054 (351)	73.2 (43.8, 87.6)
2 through 4 years	9 0.081 (498)	13 0.033 (204)	71.8 (28.6, 89.4)
6 months through 23 months	4 0.042 (296)	8 0.020 (147)	75.8 (9.7, 94.7)

Abbreviations: NAAT = nucleic acid amplification test; N-binding = SARS-CoV-2 nucleoprotein-binding; SARS-CoV-2 = severe acute respiratory syndrome coronavirus 2; VE = vaccine efficacy.

* Participants who had no serological or virological evidence (prior to 7 days after receipt of Dose 3) of past SARS-CoV-2 infection (i.e. negative N-binding antibody [serum] result at Dose 1, 1 month post-Dose 2 (if available), Dose 3 (if available) visits, SARS-CoV-2 not detected by NAAT [nasal swab] at Dose 1, Dose 2, and Dose 3 study visits, and a negative NAAT [nasal swab] result at any unscheduled visit prior to 7 days after receipt of Dose 3) and had no medical history of COVID-19 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 1,000 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 3 to the end of the surveillance period.
- n2 = Number of participants at risk for the endpoint.
- Two-sided 95% confidence interval (CI) for VE is derived based on the Clopper and Pearson method adjusted for surveillance time.

Vaccine efficacy in participants with or without prior SARS-CoV-2 infection was similar to those participants without prior SARS-CoV-2 infection.

Severe COVID-19 criteria (as described in the protocol, based on FDA definition and modified for children) were fulfilled for 12 cases (8 COVID-19 mRNA Vaccine and 4 placebo) among participants 6 months to 4 years of age. Among participants 6 months through 23 months of age, severe COVID-19 criteria were fulfilled for 3 cases (2 COVID-19 mRNA Vaccine and 1 placebo).

Immunogenicity analyses have been performed in the immunobridging subset of 82 Study 3 participants 6 to 23 months of age and 143 Study 3 participants 2 to 4 years of age without evidence of infection up to 1 month after Dose 3 based on a data cut-off date of 29 April 2022.

SARS-CoV-2 50% neutralising antibody titres (NT50) were compared between an immunogenicity subset of Phase 2/3 participants 6 to 23 months of age and 2 to 4 years of age from Study 3 at 1 month after the 3-dose primary course and a randomly selected subset from Study 2 Phase 2/3 participants 16 to 25 years of age at 1 month after the 2 dose primary course, using a microneutralisation assay against the reference strain (USA_WA1/2020).

The primary immunobridging analyses compared the geometric mean titres (using a geometric mean ratio [GMR]) and the seroresponse (defined as achieving at least 4-fold rise in SARS-CoV-2 NT50 from before Dose 1) rates in the evaluable immunogenicity population of participants without evidence of prior SARS-CoV-2 infection up to 1 month after Dose 3 in participants 6 to 23 months of age and 2 to 4 years of age and up to 1 month after Dose 2 in participants 16 to 25 years of age. The prespecified immunobridging criteria were met for both the GMR and the seroresponse difference for both age groups (**Table 13**).

Table 13. SARS-CoV-2 GMTs (NT50) and difference in percentages of participants with seroresponse at 1 month after vaccination course – immunobridging subset - participants 6 months to 4 years of age (Study 3) 1 month after Dose 3 and participants 16 to 25 years of age (Study 2) 1 month after Dose 2 – without evidence of SARS-CoV-2 infection – evaluable immunogenicity population

SARS-CoV-2 GMTs (NT50) at 1 month after vaccination course							
SARS-CoV-2 neutralization assay - NT50 (titre) ^c							
Age	N ^a	GMT ^b (95% CI ^b) (1 month after Dose 3)	Age	N ^a	GMT ^b (95% CI ^b) (1 month after Dose 2)	Age	GMR ^{c,d} (95% CI)
2 to 4 years	143	1535.2 (1388.2, 1697.8)	16 to 25 years of age	170	1180.0 (1066.6, 1305.4)	2 to 4 years/16 to 25 years of age	1.30 (1.13, 1.50)
6 to 23 months	82	1406.5 (1211.3, 1633.1)	16 to 25 years of age	170	1180.0 (1066.6, 1305.4)	6 to 23 months years/16 to 25 years of age	1.19 (1.00, 1.42)
Difference in percentages of participants with seroresponse at 1 month after vaccination course							
SARS-CoV-2 neutralization assay - NT50 (titre) ^c							
Age	N ^a	n ^f (%) (95% CI ^g) (1 month after Dose 3)	Age	N ^a	n ^f (%) (95% CI ^g) (1 month after Dose 2)	Age	Difference in seroresponse rates % ^h (95% CI) ^{i,j}
2 to 4 years	141	141(100.0) (97.4, 100.0)	16 to 25 years of age	170	168 (98.8) (95.8, 99.9)	2 to 4 years/16 to 25 years of age	1.2 (1.5, 4.2)
6 to 23 months	80	80 (100.0) (95.5, 100.0)	16 to 25 years of age	170	168 (98.8) (95.8, 99.9)	6 to 23 months years/16 to 25 years of age	1.2 (3.4, 4.2)

Abbreviations: CI = confidence interval; GMR = geometric mean ratio; GMT = geometric mean titre; LLOQ = lower limit of quantitation; NAAT = nucleic acid amplification test; N-binding = SARS-CoV-2 nucleoprotein-binding; NT50 = 50% neutralising titre; SARS-CoV-2 = severe acute respiratory syndrome coronavirus 2.

Note: Participants who had no serological or virological evidence [(up to 1 month after Dose 2 (Study 2) or 1 month after Dose 3 (Study 3) blood sample collection)] of past SARS-CoV-2 infection [(i.e. N-binding antibody [serum] negative at Dose 1, Dose 3 (Study 3) and 1 month after Dose 2 (Study 2) or 1 month after Dose 3 (Study 3), SARS-CoV-2 not detected by NAAT [nasal swab] at Dose 1, Dose 2, and Dose 3 (Study 3) study visits, and negative NAAT (nasal swab) at any unscheduled visit up to 1 month after Dose 2 (Study 2) or 1 month after Dose 3 (Study 3) blood collection)] and had no medical history of COVID-19 were included in the analysis.

Note: Seroresponse is defined as achieving a ≥ 4 -fold rise from baseline (before Dose 1). If the baseline measurement is below the LLOQ, a postvaccination assay result $\geq 4 \times$ LLOQ is considered a seroresponse.

- N = Number of participants with valid and determinate assay results for the specified assay at the given dose/sampling time point for GMTs and number of participants with valid and determinate assay results for the specified assay at both baseline and the given dose/sampling time point for seroresponse rates.
- 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 mean difference of the logarithms of the titres (younger age group minus 16 to 25 years of age) and the corresponding CI (based on the Student t distribution).
- For each younger age group (2 to 4 years, 6 to 23 months), immunobridging based on GMR is declared if the lower bound of the 2-sided 95% CI for the GMR ratio is greater than 0.67 and the point estimate of the GMR is ≥ 0.8 .

- e. 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 neutralization is read on Vero cell monolayers. The sample NT50 is defined as the reciprocal serum dilution at which 50% of the virus is neutralised.
- f. n = Number of participants with seroresponse for the given assay at the given dose/sampling time point.
- g. Exact 2-sided CI based on the Clopper and Pearson method.
- h. Difference in proportions, expressed as a percentage (younger age group minus 16 to 25 years of age).
- i. 2-sided CI, based on the Miettinen and Nurminen method for the difference in proportions, expressed as a percentage.
- j. For each younger age group (2 to 4 years, 6 to 23 months), immunobridging based on seroresponse rate is declared if the lower bound of the 2-sided 95% CI for the difference in proportions is greater than -10.0% provided that the immunobridging criteria based on GMR were met.

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 except those mentioned in section

6.6. Special Precautions for Disposal and Other Handling.

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.

When stored frozen at -90 °C to -60 °C, 10-vial packs 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.

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, and within the 10 weeks 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.

Diluted medicinal product

Chemical and physical in-use stability has been demonstrated for 12 hours at 2 °C to 30 °C, after dilution with sodium chloride 9 mg/mL (0.9%) solution for injection, which includes up to 6 hours transportation time. From a microbiological point of view, unless the method of dilution precludes the risk 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 dilution of the medicinal product, see section **6.3. Shelf Life**.

6.5. Nature and Contents of Container

0.4 mL concentrate for dispersion in a 2 mL clear multidose vial (type I glass) with a stopper (synthetic bromobutyl rubber) and a maroon flip-off plastic cap with aluminium seal. Each vial contains 10 doses, see section **6.6. Special Precautions for Disposal and Other Handling**.

Pack sizes: 10 vials

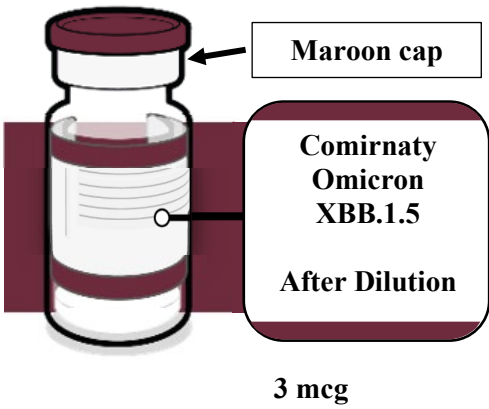
6.6. Special Precautions for Disposal and Other Handling

Handling instructions

Comirnaty Omicron XBB.1.5 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 After Dilution	Dose Volume
6 months to 4 years	Dilute with 2.2 mL sterile 0.9% Sodium Chloride Injection prior to use	10	0.2 mL

VIAL VERIFICATION OF COMIRNATY OMICRON XBB.1.5 (3 MICROGRAMS)/DOSE CONCENTRATE FOR DISPERSION FOR INJECTION (INFANTS AND CHILDREN 6 MONTHS TO 4 YEARS)



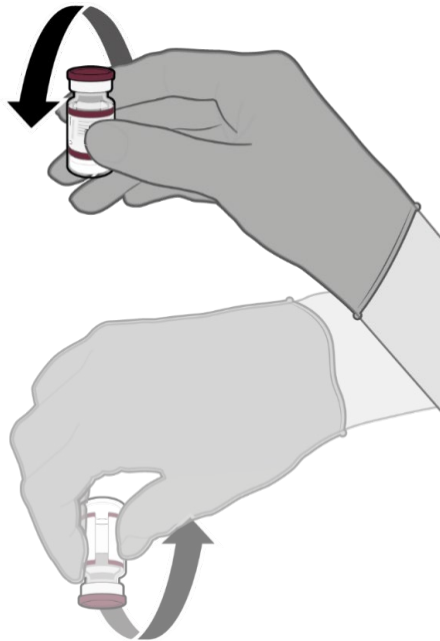
- Verify that the vial has a maroon plastic cap and the product name is Comirnaty Omicron XBB.1.5 (3 micrograms)/dose.
- If the vial has another product name on the label, please make reference to the product leaflet for that formulation.

HANDLING PRIOR TO USE OF COMIRNATY OMICRON XBB.1.5 (3 MICROGRAMS)/DOSE CONCENTRATE FOR DISPERSION FOR INJECTION (INFANTS AND CHILDREN 6 MONTHS TO 4 YEARS)



- If the 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; a 10-vial pack may take 2 hours to thaw. Ensure vials are completely thawed prior to use.
- 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.

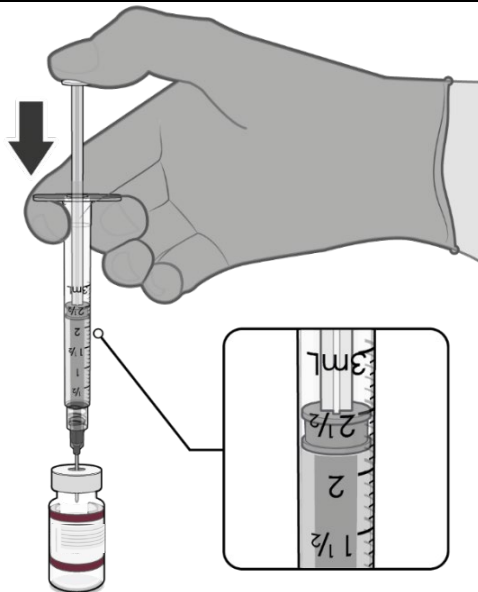
**MIXING PRIOR TO DILUTION OF COMIRNATY OMICRON XBB.1.5
(3 MICROGRAMS)/DOSE CONCENTRATE FOR DISPERSION FOR INJECTION
(INFANTS AND CHILDREN 6 MONTHS TO 4 YEARS)**



Gently × 10

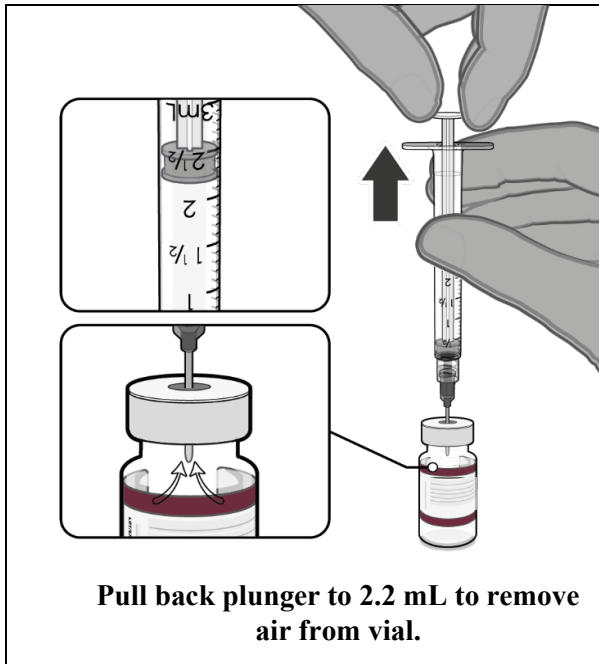
- Allow the thawed vial to come to room temperature and gently invert it 10 times prior to dilution. Do not shake.
- Prior to dilution, the thawed dispersion may contain white to off-white opaque amorphous particles.

**DILUTION OF COMIRNATY OMICRON XBB.1.5 (3 MICROGRAMS)/DOSE
CONCENTRATE FOR DISPERSION FOR INJECTION (INFANTS AND CHILDREN
6 MONTHS TO 4 YEARS)**

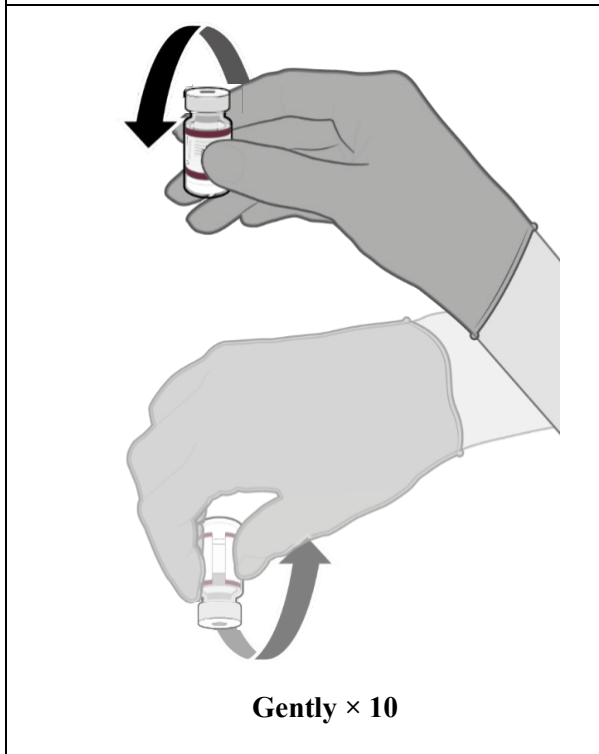


**2.2 mL of sodium chloride 9 mg/mL
(0.9%) solution for injection**

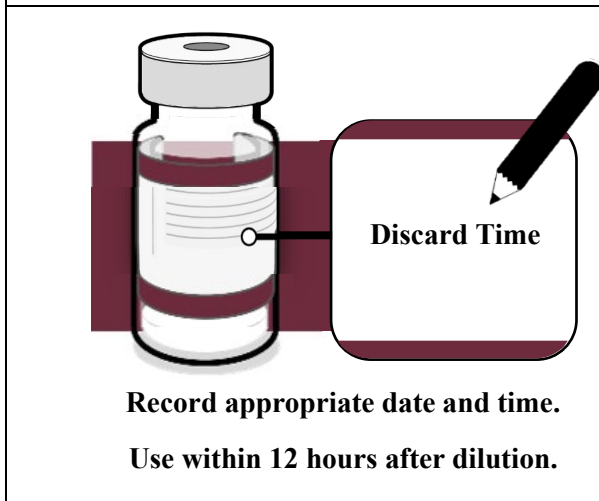
- The thawed vaccine must be diluted in its original vial with 2.2 mL sodium chloride 9 mg/mL (0.9%) solution for injection, using a 21 gauge or narrower needle and aseptic techniques.



- Equalise vial pressure before removing the needle from the vial stopper by withdrawing 2.2 mL air into the empty diluent syringe.

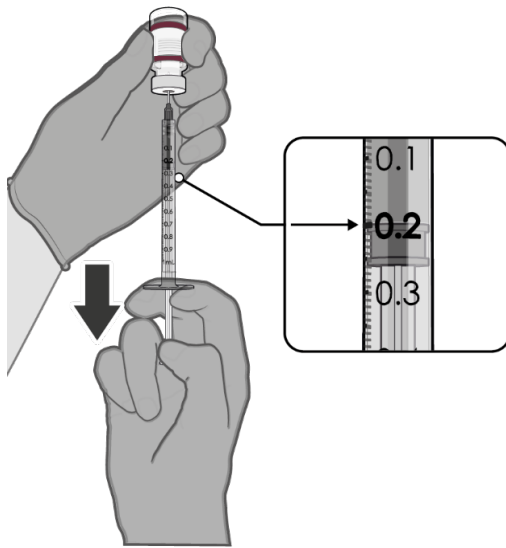


- Gently invert the diluted dispersion 10 times. Do not shake.
- The diluted vaccine should present as a white to off-white dispersion with no particulates visible. Do not use the diluted vaccine if particulates or discolouration are present.



- The diluted vials should be marked with the appropriate date and time.
- After dilution, store at 2 °C to 30 °C and use within 12 hours.
- Do not freeze or shake the diluted dispersion. If refrigerated, allow the diluted dispersion to come to room temperature prior to use.

PREPARATION OF INDIVIDUAL 0.2 mL DOSES OF COMIRNATY OMICRON XBB.1.5 (3 MICROGRAMS)/DOSE CONCENTRATE FOR DISPERSION FOR INJECTION (INFANTS AND CHILDREN 6 MONTHS TO 4 YEARS)



0.2 mL diluted vaccine

- After dilution, the vial contains 2.6 mL from which 10 doses of 0.2 mL can be extracted.
- Using aseptic technique, cleanse the vial stopper with a single-use antiseptic swab.
- Withdraw 0.2 mL of Comirnaty Omicron XBB.1.5 for infants and children aged 6 months to 4 years.

Low dead-volume syringes and/or needles should be used in order to extract 10 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 ten doses from a single vial.

- Each dose must contain 0.2 mL of vaccine.
- If the amount of vaccine remaining in the vial cannot provide a full dose of 0.2 mL, discard the vial and any excess volume.
- Discard any unused vaccine within 12 hours after dilution.

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

1C 8/64 (NBC)

9. DATE OF AUTHORIZATION

24 June 2021

10. DATE OF REVISION OF THE TEXT

26 September 2023

LPD Revision No.: 12.1

LPD Date: September 26, 2023

Country: Thailand

LABELING INFORMATION

COMIRNATY™

Omicron XBB.1.5 (3 micrograms)/dose

Concentrate for dispersion for injection

Infants and children 6 months to 4 years

COVID-19 mRNA Vaccine (nucleoside modified)

Raxtozinameran

10 Multidose Vials

Statement of active substance(s)

After dilution, each vial contains 10 doses of 0.2 mL.

Each dose (0.2 mL) contains 3 micrograms of raxtozinameran.

List of Excipients

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

Method and route(s) of administration

Intramuscular Use after dilution.

Read the package leaflet before use.

Keep out of the sight and reach of children.

Scan QR code for more information.



Scan QR code for more information

MUST BE DILUTED BEFORE USE:

Dilute each vial with 2.2 mL sodium chloride 9 mg/mL (0.9%) solution for injection.

Storage condition

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

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

After dilution, store the vaccine at 2°C to 30°C and use within 12 hours.

ยาลวบลุมพิเศษ

Reg. No. 1C 8/64 (NBC)

PC:

Lot/EXP (at -90 °C to -60 °C)/SN/mfg

(ยาสัณอายุ)

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



ใช้เฉพาะสถานพยาบาล

Manufactured by:

- Pfizer Manufacturing Belgium NV, Puurs-Sint-Amans, Belgium

Released by:

- Pfizer Manufacturing Belgium NV, Puurs-Sint-Amans, Belgium

- BioNTech Manufacturing GmbH, Mainz, Germany

Imported by:

Pfizer (Thailand) Limited

Bangkok, Thailand