

Comirnaty®
vacina covid-19
Pfizer Brasil Ltda.
Suspensão injetável
3 mcg, 10 mcg e 30 mcg



**Comirnaty®
vacina covid-19**

I - IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

Nome comercial: Comirnaty®

Nome genérico: vacina covid-19

APRESENTAÇÕES

Comirnaty® (não diluir) para idades acima de 12 anos 30 mcg/dose: cada frasco contém 2,25 mL de suspensão injetável (6 doses/frasco) em embalagens com 10 frascos com tampa cinza.

Comirnaty® (não diluir) para crianças de 6 meses a 11 anos de idade (ou seja, 6 meses a menos de 12 anos de idade) 10 mcg/dose: cada frasco contém 2,25 mL de suspensão injetável (6 doses/frasco) em embalagens com 10 frascos com tampa azul escura.

Comirnaty® (diluir antes de usar) para idades entre 6 meses e menos de 5 anos 3 mcg/dose: cada frasco contém 0,48 mL de suspensão injetável concentrada (3 doses/frasco) em embalagens com 10 frascos com tampa amarela.

VIA DE ADMINISTRAÇÃO: USO INTRAMUSCULAR

USO ADULTO E PEDIÁTRICO ACIMA DE 6 MESES DE IDADE

COMPOSIÇÃO

Comirnaty® (não diluir) para pessoas com 12 anos de idade ou mais, tampa cinza:

Cada dose da vacina (30 mcg) contém:

vacina covid-19 cepa XFG* 30 mcg

Excipientes** q.s.p.

*Comirnaty® XFG é composto de ácido ribonucleico mensageiro (mRNA) de cadeia simples, envolvido em nanopartículas lipídicas, com estrutura 5-cap altamente purificado, produzido usando transcrição *in vitro* sem células a partir dos modelos de DNA correspondentes, codificando a proteína S (spike) do coronavírus 2 da síndrome respiratória aguda grave (SARS-CoV-2) (XFG).

**Excipientes: di-hexildecanoato de di-hexilaminobutanol, ditetradecilmetoxipoli(etilenoglicol)acetamida, levoalfafosfatidilcolina distearoila, colesterol, trometamina, cloridrato de trometamina, sacarose, água para injetáveis.

Comirnaty® (não diluir) para crianças de 6 meses a 11 anos de idade (ou seja, 6 meses a menos de 12 anos de idade), tampa azul:

Cada dose da vacina (10 mcg) contém:

vacina covid-19 cepa XFG* 10 mcg

Excipientes** q.s.p.

*Comirnaty® XFG é composto de ácido ribonucleico mensageiro (mRNA) de cadeia simples, envolvido em nanopartículas lipídicas, com estrutura 5-cap altamente purificado, produzido usando transcrição *in vitro* sem células a partir dos modelos de DNA correspondentes, codificando a proteína S (spike) do coronavírus 2 da síndrome respiratória aguda grave (SARS-CoV-2) (XFG).

**Excipientes: di-hexildecanoato de di-hexilaminobutanol, ditetradecilmetoxipoli(etilenoglicol)acetamida, levoalfafosfatidilcolina distearoila, colesterol, trometamina, cloridrato de trometamina, sacarose, água para injetáveis.

Comirnaty® (diluir antes de usar) para idades entre 6 meses e <5 anos, tampa amarela:

Cada dose da vacina (3 mcg) contém:

vacina covid-19 cepa XFG* 3 mcg

Excipientes** q.s.p.

*Comirnaty® XFG é composto de ácido ribonucleico mensageiro (mRNA) de cadeia simples, envolvido em nanopartículas lipídicas, com estrutura 5-cap altamente purificado, produzido usando transcrição *in vitro* sem células a partir dos modelos de DNA correspondentes, codificando a proteína S (spike) do coronavírus 2 da síndrome respiratória aguda grave (SARS-CoV-2) (XFG).

**Excipientes: di-hexildecanoato de di-hexilaminobutanol, ditetradecilmetoxipoli(etilenoglicol)acetamida, levoalfafosfatidilcolina distearoila, colesterol, trometamina, cloridrato de trometamina, sacarose, água para injetáveis.



II - INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES

Comirnaty® é indicado para a imunização ativa para prevenir a doença COVID-19 causada pelo vírus SARS-CoV-2 em indivíduos com idade igual ou superior a 6 meses.

A utilização desta vacina deve seguir as recomendações oficiais.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

Eficácia e imunogenicidade

Imunogenicidade em participantes de 6 meses a 23 meses de idade - após 2 doses de Comirnaty® Ômicron XBB.1.5 em indivíduos não vacinados

Em uma análise de um subconjunto do Estudo 6, 367 participantes de 6 meses a 23 meses de idade que receberam 2 doses de Comirnaty® Ômicron XBB.1.5 10 mcg foram comparados a 234 participantes, de 6 meses a 23 meses de idade, que receberam três doses de 3 mcg de Comirnaty® Ômicron XBB.1.5. Em participantes com 6 meses a 23 meses de idade que receberam 2 doses de Comirnaty® 10 mcg e em participantes de 6 meses a 23 meses de idade que receberam 3 doses de Comirnaty® 3 mcg, 64,6% e 64,5% foram positivos para SARS-CoV-2 na avaliação basal, respectivamente.

As análises de imunobridging primária compararam os títulos de média geométrica (usando GMR) e as taxas de resposta sérica nos participantes que receberam duas doses de 10 mcg para participantes que receberam três doses de 3 mcg. Os critérios de imunobridging foram atendidos tanto para a GMR quanto para as taxas de resposta sérica (Tabela 1 e Tabela 2).

Tabela 1. Taxa média geométrica baseada no modelo -Estudo 6, subestudo A, participantes de Fase 2/3 do Grupo 1 (um mês após a Dose 2) para participantes do Grupo 3 (um mês após a Dose 3) - população com imunogenicidade avaliável

Ensaio de neutralização de SARS-CoV-2	Estudo 6, SSA Grupo 1 6 meses a 23 meses de idade Comirnaty® (Ômicron XBB.1.5) 10 mcg		Estudo 6, SSA, Grupo 3 6 meses a 23 meses de idade Comirnaty® (Ômicron XBB.1.5) 3 mcg		Estudo 6 SSA 2 a 4 anos Comirnaty® (Ômicron XBB.1.5) 10 mcg/3 mcg
	n ^a	GMT ^b (IC de 95% ^b)	n ^a	GMT ^b (IC de 95% ^b)	GMR ^c (IC de 95% ^c)
Ômicron XBB.1.5 - NT50 (título) ^d	367	8.831,8 (7.785,3, 10.018,9)	234	6.026,8 (5.192,4, 6.995,2)	1,51 (1,25, 1,82) ^e

Abreviações: GMR = taxa média geométrica; GMT = título médio geométrico; LLOQ = limite inferior de quantificação; NT50 = título neutralizante a 50%; SARS-CoV-2 = coronavírus 2 da síndrome respiratória aguda grave.

Nota: Geral = independentemente do estado basal de SARS-CoV-2, incluindo estado basal ausente.

- n = número de participantes com resultados válidos e determinantes para o ensaio especificado tanto na avaliação inicial quanto no momento de amostragem determinado.
- Os GMTs e ICs bilaterais de 95% foram calculados pela exponenciação do logaritmo médio dos títulos e os ICs correspondentes (com base na distribuição do Student t). Os resultados de ensaio abaixo do LLOQ foram definidos para $0,5 \times \text{LLOQ}$.
- As GMRs e os ICs bilaterais de 95% foram calculados pela exponenciação das diferenças médias de LS para o ensaio (Grupo 1 – Grupo 3) e os ICs correspondentes baseados no modelo de regressão linear com títulos neutralizantes transformados logaritmicamente iniciais, estado de infecção após o início e grupo de vacina como covariáveis.
- Os NT50 de SARS-CoV-2 foram determinados usando uma plataforma validada de ensaio de 384 poços (subvariante de Ômicron XBB.1.5).
- A não-inferioridade baseada na GMR é declarada se o limite inferior do IC bilateral de 95% for $> 0,67$ e a estimativa pontual da GMR for $\geq 0,8$.

Tabela 2. Diferença ajustada nas porcentagens de participantes com resposta sorológica entre os participantes do Estudo 6, Subestudo A, Grupo 1 de Fase 2/3 (um mês após a Dose 2) e participantes do Grupo 3 (um mês após a Dose 3), por estado de SARS-CoV-2 na avaliação inicial - população com imunogenicidade avaliável

Ensaio de neutralização de SARS-CoV-2	Comirnaty® XBB.1.5, 6 meses a 23 meses						Diferença	
	10 mcg			3 mcg				
	N ^a	n ^b (%)	(IC de 95% ^c)	N ^a	n ^b (%)	(IC de 95% ^c)	% ^d	(IC de 95% ^e)
Ômicron XBB.1.5 - NT50 (título) ^f	352	335 (95,2)	(92,4, 97,2)	224	211 (94,2)	(90,3, 96,9)	1,28	(-2,69, 5,26) ^g

Abreviações: LLOQ = limite inferior de quantificação; NT50 = título neutralizante a 50%; SARS-CoV-2 = coronavírus 2 da síndrome respiratória aguda grave.

Nota: A resposta sorológica é definida como atingindo um aumento ≥ 4 vezes em relação ao valor basal. Se a medição do valor basal for inferior à LLOQ, um resultado do ensaio pós-vacinação $\geq 4 \times$ LLOQ é considerado uma resposta sorológica.

Nota: Geral = independentemente do estado basal de SARS-CoV-2, incluindo estado basal ausente.

- N = número de participantes com resultados de ensaio válidos e determinados para o ensaio especificado, tanto antes da vacinação como no momento da amostragem indicado. Este valor são os denominadores para os cálculos de porcentagem.
- n = número de participantes com resposta sorológica para o ensaio determinado no momento de amostragem determinado.
- IC exato bilateral de 95%, baseado no método de Clopper e Pearson.
- Diferença ajustada nas proporções com base no método estratificado de Miettinen e Nurminen por categoria de título neutralizante na avaliação basal ($<$ mediana, $\geq$ mediana), expressa como uma porcentagem (Grupo 1 - Grupo 3). Para o grupo geral, a mediana de títulos neutralizantes na avaliação basal foi calculada com base nos dados agrupados em 2 grupos comparadores de todos os participantes. Para o grupo positivo na avaliação basal, a mediana de títulos neutralizantes na avaliação basal foi calculada com base nos dados agrupados em 2 grupos comparadores de participantes positivos e, para o grupo negativo na avaliação basal, a mediana de títulos neutralizantes na avaliação basal foi calculada com base nos dados agrupados em 2 grupos comparadores de participantes negativos.
- IC bilateral de 95%, com base no método de Miettinen e Nurminen para a diferença nas proporções estratificadas por categoria de título neutralizante na avaliação basal ($<$ mediana, $\geq$ mediana), expressa em porcentagem.
- Os NT50 de SARS-CoV-2 foram determinados usando uma plataforma validada de ensaio de 384 poços (subvariante de Ômicron XBB.1.5).
- A não-inferioridade baseada na diferença da taxa de resposta sorológica será declarada se o limite inferior do IC bilateral de 95% para a diferença nas porcentagens de participantes com resposta sorológica for $> -10\%$.

Imunogenicidade em participantes de 6 meses a 23 meses de idade - após 3 doses de Comirnaty® e Comirnaty® Original/Ômicron BA.4-5 em indivíduos não vacinados

Em uma análise do Estudo 6 (Fase 1), 57 participantes de 6 meses a 23 meses de idade na população com imunogenicidade avaliável receberam uma série de 3 doses de Comirnaty® Original/Omi BA.4/BA.5 de 3 mcg (n=20), 6 mcg (n=19) ou 10 mcg (n=18) administrados em 0, 3 e 11 semanas. Os dados de imunogenicidade após as três séries iniciais de doses provenientes desses grupos foram comparados de forma descritiva para a cepa de referência e Ômicron BA.4/BA.5 contra um grupo comparador histórico, no qual os participantes de 6 meses a 4 anos de idade receberam 3 doses de Comirnaty® Original, 3 mcg monovalente, em um cronograma semelhante.

Entre os participantes na população com imunogenicidade avaliável, as GMTs observadas contra a cepa Ômicron BA.4/BA.5 e a de referência foram, em geral, semelhantes nas doses de 3 mcg, 6 mcg e 10 mcg em 1 mês após a Dose 2 e 1 mês após a Dose 3. Os participantes demonstraram taxas elevadas de resposta sorológica ($\geq 92,9\%$ às cepas Ômicron BA.4/BA.5 e de referência, respectivamente) nos grupos de 3 mcg, 6 mcg ou 10 mcg. As taxas de resposta sorológica aumentaram com o nível de dose, sendo as taxas mais elevadas observadas nos grupos de 6 mcg e 10 mcg.

Imunogenicidade em participantes de 2 a 4 anos de idade - após uma dose única de Comirnaty® Ômicron XBB.1.5 em indivíduos não vacinados

Em uma análise de um subconjunto do Estudo 6, 470 participantes de 2 a 4 anos de idade que receberam uma dose única de 10 mcg do Comirnaty® Ômicron XBB.1.5 foram comparados a 234 participantes de 6 meses a 23 meses de idade, sem evidência de infecção por SARS-CoV-2, que receberam três doses de 3 mcg do Comirnaty® Ômicron



XBB.1.5. Em participantes de 2 a 4 anos de idade que receberam uma dose única de 10 mcg de Comirnaty® e participantes de 6 meses a 23 meses de idade, que receberam três doses de 3 mcg da Comirnaty®, 93,4% e 64,5% foram positivos para SARS-CoV-2 na avaliação inicial, respectivamente.

As análises de imunobridging primárias compararam os títulos de média geométrica (usando GMR) e as taxas de resposta sorológica nos participantes de 2 a 4 anos de idade que receberam uma dose única de 10 mcg para participantes de 6 meses a 23 meses de idade sem evidência de infecção por SARS-CoV-2 que receberam três doses de 3 mcg. O critério de imunobridging foi cumprido para a GMR, no entanto, a taxa de resposta sorológica estatística (SRR) foi marginalmente não cumprida. O limite inferior do IC bilateral de 95% para a diferença nas porcentagens de participantes com resposta sorológica é $< -10\%$ (-11,92). (Tabela 3 e Tabela 4).

Tabela 3. Taxa média geométrica - Estudo 6, Subestudo A, participantes do Grupo 4 (1 mês após a Dose 1) para participantes do Grupo 3 (1 mês após a Dose 3) - população de imunogenicidade avaliável

Ensaio de neutralização de SARS-CoV-2	Estudo 6 SSA 2 a 4 anos de idade Comirnaty® (Ômicron XBB.1.5) 10 mcg		Estudo 6 SSA 6 meses a 23 meses de idade Comirnaty® (Ômicron XBB.1.5) 3 mcg		Estudo 6 SSA 2 a 4 anos Comirnaty® (Ômicron XBB.1.5) 10 mcg/6 meses a 2 anos Comirnaty® (Ômicron XBB.1.5) 3 mcg
	n ^a	GMT ^b (IC de 95% ^b)	n ^a	GMT ^b (IC de 95% ^b)	GMR ^c (IC de 95% ^c)
Ômicron XBB.1.5 - NT50 (título) ^d	470	6.620,0 (5.802,8, 7.552,3)	53	5.895,4 (4.671,2, 7.440,5)	1,12 (0,86, 1,47) ^e

Abreviações: GMR = taxa média geométrica; GMT = título médio geométrico; LLOQ = limite inferior de quantificação; NT50 = título neutralizante a 50%; SARS-CoV-2 = coronavírus 2 da síndrome respiratória aguda grave.

Nota: Não ter nenhuma evidência de infecção prévia por SARS-CoV-2 até 1 mês após a Dose 3 para participantes do Grupo 3 foi definido como tendo um resultado negativo de anticorpo [soro] de ligação N na visita da Dose 1 e 1 mês após a visita da Dose 3; um resultado negativo de NAAT [esfregaço nasal] na visita da Dose 1, Dose 2 e Dose 3, e qualquer visita não programada até 1 mês após a coleta de amostra de sangue da Dose 3; e não tinha histórico médico de COVID-19.

Nota: Geral = independentemente do estado basal de SARS-CoV-2, incluindo estado basal ausente.

- n = número de participantes com resultados válidos e determinantes para o ensaio especificado tanto no momento de amostragem determinado.
- Os GMTs e ICs bilaterais de 95% foram calculados pela exponenciação do logaritmo médio dos títulos e os ICs correspondentes (com base na distribuição do Student t). Os resultados de ensaio abaixo do LLOQ foram definidos para $0,5 \times \text{LLOQ}$.
- As GMRs e os ICs bilaterais de 95% foram calculados pela exponenciação das diferenças médias dos logaritmos dos títulos (Grupo 4: 2 a 4 anos - Grupo 3: 6 meses a 23 meses) e o IC correspondente (com base na distribuição t de Student).
- Os NT50 de SARS-CoV-2 foram determinados usando uma plataforma validada de ensaio de 384 poços (subvariante de Ômicron XBB.1.5).
- A não-inferioridade baseada na GMR é declarada se o limite inferior do IC bilateral de 95% for $> 0,67$ e a estimativa pontual da GMR for $\geq 0,8$.

Tabela 4. Diferenças nas porcentagens de participantes com resposta sorológica entre o Estudo 6, Subestudo A, Fase 2/3, participantes do Grupo 4 (um mês após a vacinação em estudo) e participantes do Grupo 3 sem evidência de infecção anterior (um mês após a Dose 3), - população com imunogenicidade avaliável

Ensaio de neutralização de SARS-CoV-2	Comirnaty® XBB.1.5							
	Estudo 6 SSA 2 a 4 anos de idade 10 mcg			Estudo 6 SSA 6 meses a 23 meses de idade 3 mcg				
							Diferença	
	N ^a	n ^b (%)	(IC de 95% ^c)	N ^a	n ^b (%)	(IC de 95% ^c)	% ^d	(IC de 95% ^e)
Ômicron XBB.1.5 - NT50 (título) ^f	458	417 (91,0)	(88,1, 93,5)	53	53 (100,0)	(93,3, 100,0)	-8,95	(-11,92, -2,12) ^g

Abreviações: LLOQ = limite inferior de quantificação; NT50 = título neutralizante a 50%; SARS-CoV-2 = coronavírus 2 da síndrome respiratória aguda grave.

Nota: A resposta sorológica é definida como atingindo um aumento ≥ 4 vezes em relação ao valor basal. Se a medição do valor basal for inferior à LLOQ, um resultado do ensaio pós-vacinação $\geq 4 \times$ LLOQ é considerado uma resposta sorológica.

Nota: Não ter nenhuma evidência de infecção prévia por SARS-CoV-2 até 1 mês após a Dose 3 para participantes do Grupo 3 foi definido como tendo um resultado negativo de anticorpo [soro] de ligação N na visita da Dose 1 e 1 mês após a visita da Dose 3; um resultado negativo de NAAT [esfregaço nasal] na visita da Dose 1, Dose 2 e Dose 3, e qualquer visita não programada até 1 mês após a coleta de amostra de sangue da Dose 3; e não tinha histórico médico de COVID-19.

Nota: Geral = independentemente do estado basal de SARS-CoV-2, incluindo estado basal ausente.

- N = número de participantes com resultados válidos e determinantes para o ensaio especificado tanto antes da vacinação como no momento de amostragem determinado. Este valor são os denominadores para os cálculos de porcentagem.
- n = número de participantes com resposta sorológica para o ensaio determinado no momento de amostragem determinado.
- IC exato bilateral de 95%, baseado no método de Clopper e Pearson.
- Diferença proporções, expressa em porcentagem (Grupo 4: 2 a 4 anos - Grupo 3: 6 meses a 23 meses). Diferença ajustada nas proporções com base no método estratificado de Miettinen e Nurminen por categoria de título neutralizante na avaliação basal ($<$ mediana, $\geq$ mediana), expressa como uma porcentagem (Estudo 6, de 5 a 11 anos de idade – Estudo 13 de 12 anos de idade ou mais). A mediana de títulos neutralizantes na avaliação basal foi calculada com base nos dados agrupados em 2 grupos comparadores.
- IC bilateral de 95%, com base no método de Miettinen e Nurminen para a diferença nas proporções por categoria de título neutralizante na avaliação basal ($<$ mediana, $\geq$ mediana), expressa em porcentagem.
- Os NT50 de SARS-CoV-2 foram determinados usando uma plataforma validada de ensaio de 384 poços (subvariante de Ômicron XBB.1.5).
- A immunobridging é declarado se o limite inferior do IC bilateral de 95% para a diferença ajustada na porcentagem de participantes com resposta sorológica for $> -10\%$.

Dados de imunogenicidade que suportam o uso de uma única dose de Comirnaty® em indivíduos soropositivos e não vacinados

Em um subconjunto do Estudo 7 (Estudo BNT162-17) em participantes com 18 a 85 anos de idade, a imunogenicidade de uma dose única de 30 mcg de uma vacina contra COVID-19 bivalente de Pfizer-BioNTech contendo quantidades iguais de modRNA que codifica a glicoproteína spike viral (S) para as variantes Alpha e Delta SARS-CoV-2 (doravante referida como a vacina bivalente Alpha e Delta que não é autorizada ou aprovada) foi avaliada em participantes que não receberam a vacina contra COVID-19 com infecção prévia por SARS-CoV-2 (n=262) em comparação com participantes sem infecção prévia por SARSCoV-2 que receberam 2 doses de Comirnaty® (Original) no Estudo 2 (n=275). A imunogenicidade da vacina bivalente Alpha e Delta é relevante para a Comirnaty® (fórmula 2023-2024) porque essas vacinas são fabricadas usando o mesmo processo com diferenças apenas nas proteínas spike codificadas.

Um objetivo primário da imunogenicidade no estudo foi avaliar a não-inferioridade em relação ao nível de 50% do título de neutralização (NT50) e à taxa de resposta sorológica à resposta imunológica da cepa de referência induzida por uma dose única da vacina bivalente Alpha e Delta em participantes que não receberam a vacina contra COVID-19 com evidência de infecção prévia em relação à resposta em participantes sem evidência da infecção por SARS-CoV-2 que receberam 2 doses de Comirnaty® (Original).

A não inferioridade da taxa de resposta sorológica da cepa de referência em relação ao nível de NT50 foi atingida, pois o limite inferior do IC 95% bilateral para a taxa média geométrica (GMR) foi de >0,67. O título médio geométrico (GMT) foi mais alto após uma dose única da vacina bivalente Alpha e Delta em participantes que não receberam a vacina contra COVID-19 com evidência da infecção prévia por SARS-CoV-2 (Tabela 5).

A não inferioridade da taxa de resposta sorológica à cepa de referência não foi atingida, pois o limite inferior do IC de 95% bilateral para a diferença na taxa de resposta sorológica da cepa de referência foi de -10,04%, abaixo da margem de não-inferioridade de -10% (Tabela 6).

As respostas imunológicas às variantes Alpha, Delta e Ômicron BA.5 em participantes não vacinados com evidência de infecção prévia por SARS-CoV-2 após 1 dose da vacina bivalente Alpha e Delta, em participantes não vacinados sem evidência da infecção por SARS-CoV-2 após 2 doses da vacina bivalente Alpha e Delta e em participantes que tinham recebido previamente 2 doses de Comirnaty® (Original) sem evidência de infecção por SARS-CoV-2 e receberam 1 dose da vacina bivalente Alpha e Delta são fornecidas na Tabela 7.

Tabela 5. Razões médias geométricas – Dose única da vacina bivalente Alpha e Delta em participantes não vacinados com evidência de infecção prévia por SARS-Cov-2 do Estudo 7 e 2 doses de Comirnaty® (Original) em participantes não vacinados sem evidência de infecção por SARS-Cov-2 do Subconjunto do Estudo 2 – Neutralização de Cepas de Referência – Conjunto de Análise de Imunogenicidade

	Estudo 7 Dose única da vacina bivalente Alpha e Delta com evidência de infecção prévia ^a 3 semanas após a dose 1 ^b		Estudo 2 Duas doses de Comirnaty® (Original) sem evidência de infecção ^c 1 mês após a dose 2 ^b		Vacina bivalente Alpha e Delta com evidência de infecção prévia ^b / Comirnaty® (Original) sem evidência de infecção ^c
Ensaio de neutralização do SARS-CoV-2	n ^d	GMT ^e (IC de 95% ^e)	n ^d	GMT ^e (IC de 95% ^e)	GMR ^f (IC de 95% ^f)
Cepa de referência - NT50 (título) ^g	262	17404,2 (15485,1; 19561,1)	275	1328,1 (1183,1; 1491,0)	13,12 (11,14; 15,45) ^h

Abreviações: IC = intervalo de confiança; GMR = taxa média geométrica; GMT = título médio geométrico; LLOQ = limite inferior de quantificação; LS = mínimo quadrado; N ligante = ligação às nucleoproteínas do SARS-CoV-2; NAAT = teste de amplificação do ácido nucleico; NT50 = título neutralizante a 50%; SARS-CoV-2 = coronavírus 2 da síndrome respiratória aguda grave.

- Resultado positivo de anticorpos com N ligante no início, resultado positivo de NAAT antes da vacinação ou histórico médico ou evento adverso de COVID-19 antes da vacinação.
- Tempo especificado pelo protocolo para coleta de amostras de sangue.
- Foram incluídos na análise participantes que não tinham nenhuma evidência sorológica ou virológica (até a coleta de amostra de sangue 1 mês após a Dose 2) de infecção prévia por SARS-CoV-2 (ou seja, resultado negativo do anticorpo com N-ligante [soro] nas visitas da Dose 1 e 1 mês após a Dose 2, NAAT negativo [esfregaço nasal] nas visitas da Dose 1 e da Dose 2 e qualquer visita não agendada [até a coleta de amostra de sangue em 1 mês após a Dose 2]) e não tinham histórico médico de COVID-19.
- n = número de participantes com resultados válidos e determinantes para o ensaio especificado no momento de amostragem determinado.
- Os GMTs e ICs bilaterais de 95% foram calculados pela exponenciação do logaritmo médio dos títulos e os ICs correspondentes (com base na distribuição do Student t). Os resultados de ensaio abaixo do LLOQ foram definidos para $0,5 \times \text{LLOQ}$.
- As GMRs e os ICs bilaterais de 95% foram calculados pela exponenciação das diferenças médias de LS e ICs correspondentes com base na análise de títulos neutralizantes transformados logaritmicamente usando um modelo de regressão linear com termos de idade, sexo e grupo. Os resultados do ensaio abaixo do LLOQ foram ajustados para $0,5 \times \text{LLOQ}$.
- Os NT50 de SARS-CoV-2 foram determinados usando uma plataforma validada de ensaio de 384 poços (cepa original [USA-WA1/2020, isolada em janeiro de 2020]).
- A não-inferioridade é declarada se o limite inferior do IC bilateral de 95% para a GMR for maior que 0,67.

Tabela 6. Diferença nas porcentagens de participantes com resposta sorológica – Vacina bivalente Alpha e Delta em participantes não vacinados com evidência de infecção prévia SARS-CoV-2 do Estudo 7 e 2 doses de Comirnaty® (Original) sem evidência de infecção prévia SARS-CoV-2 do Subconjunto do Estudo 2 – Neutralização de Cepas de Referência – Conjunto de Análise de Imunogenicidade

	Estudo 7 Vacina bivalente Alpha e Delta com evidência de infecção prévia ^a 3 semanas após a dose 1 ^b		Estudo 2 Comirnaty® (Original) sem evidência de infecção prévia ^c 1 mês após a dose 2 ^b		Vacina bivalente Alpha e Delta com evidência de infecção prévia ^a Menos Comirnaty® (Original) sem evidência de infecção prévia ^c	
Ensaio de neutralização do SARS-CoV-2	N ^d	n ^e (%) (IC de 95% ^f)	N ^d	n ^e (%) (IC de 95% ^f)	Diferença % ^g	IC de 95% ^h
Cepa de referência - NT50 (título) ⁱ	260	223 (85,8) (80,9; 89,8)	275	249 (90,5) (86,5; 93,7)	-4,55	(-10,04; 0,83) ^j

Abreviações: IC = intervalo de confiança; N ligante = ligação às nucleoproteínas SARS-CoV-2; NAAT = teste de amplificação do ácido nucleico; NT50 = título neutralizante a 50%; SARS-CoV-2 = coronavírus 2 da síndrome respiratória aguda grave.

- Resultado positivo de anticorpos N ligante no início, resultado positivo de NAAT antes da vacinação ou histórico médico ou evento adverso de COVID-19 antes da vacinação.
- Tempo especificado pelo protocolo para coleta de amostras de sangue.
- Foram incluídos na análise participantes que não tinham nenhuma evidência sorológica ou virológica (até a coleta de amostra de sangue 1 mês após a Dose 2) de infecção prévia por SARS-CoV-2 (ou seja, resultado negativo do anticorpo N-ligante [soro] nas visitas da Dose 1 e 1 mês após a Dose 2, NAAT negativo [esfregaço nasal] nas visitas da Dose 1 e da Dose 2 e qualquer visita não agendada [até a coleta de amostra de sangue e 1 mês após a Dose 2]) e não tinham histórico médico de COVID-19.
- N = número de participantes com resultados válidos e determinantes para o ensaio especificado tanto no momento pré-vacinação como no momento de amostragem determinado. Esse valor é o denominador para o cálculo da porcentagem.
- n = Número de participantes com resposta sorológica para o ensaio determinado no momento de amostragem determinado.
- IC exato bilateral, baseado no método de Clopper e Pearson.
- Diferença ajustada nas proporções estimadas utilizando pesos de risco mínimo e estratificadas por sexo e faixa etária (18 a 55 anos, 56 a 85 anos), expressas em porcentagem.
- IC bilateral baseado no método de Newcombe estratificado por sexo e faixa etária (18 a 55 anos, 56 a 85 anos) com pesos de risco mínimo para a diferença nas proporções.
- Os NT50 de SARS-CoV-2 foram determinados usando uma plataforma validada de ensaio de 384 poços (cepa original [USA-WA1/2020, isolada em janeiro de 2020]).
- A não-inferioridade é declarada se o limite inferior do IC bilateral de 95% para a diferença nas porcentagens de participantes com resposta sorológica for >-10%.

Tabela 7. Títulos Médios Geométricos – Vacina bivalente Alpha e Delta em participantes não vacinados e participantes vacinados do Estudo 7 – Neutralização de Variantes – Conjunto de Análise de Imunogenicidade

		Vacina bivalente Alpha e Delta					
Ensaio de neutralização do SARS-CoV-2	Ponto de Tempo de Amostragem ^c	Dose única em não vacinados com evidência de infecção prévia ^a		Duas doses em não vacinados sem evidência de infecção ^b		Uma dose em participantes que receberam anteriormente 2 doses de Comirnaty [®] (Original) sem evidência de infecção ^b	
		n ^d	GMT ^e (IC de 95% ^e)	n ^d	GMT ^e (IC de 95% ^e)	n ^d	GMT ^e (IC de 95% ^e)
Alpha – NT50 (título) ^f	Pré-vacinação	142	55,7 (41,2; 75,4)	17	8,5 (4,1; 17,4)	136	9,3 (7,8; 11,2)
	Pós-vacinação	142	1045,3 (853,1; 1280,8)	17	180,8 (91,8; 356,3)	136	749,5 (621,1; 904,6)
Delta – NT50 (título) ^f	Pré-vacinação	142	45,1 (33,7; 60,3)	17	6,9 (4,2; 11,3)	136	8,1 (6,9; 9,5)
	Pós-vacinação	142	859,9 (693,4; 1066,4)	17	62,6 (30,9; 127,0)	136	466,6 (401,8; 541,9)
Ômicron BA.5 – NT50 (título) ^f	Pré-vacinação	142	16,0 (12,7; 20,2)	17	5,4 (4,6; 6,4)	136	5,6 (5,2; 6,1)
	Pós-vacinação	142	229,3 (191,7; 274,4)	17	10,2 (5,7; 18,3)	136	80,8 (66,9; 97,6)

Abreviações: IC = intervalo de confiança; ECP = efeito citopático; GMT = título médio geométrico; LLOQ = limite inferior de quantificação; N ligante = ligação às nucleoproteínas de SARS-CoV-2; NAAT = teste de amplificação do ácido nucleico; NT50 = título neutralizante a 50%; SARS-CoV-2 = coronavírus 2 da síndrome respiratória aguda grave; ULOQ = limite superior de quantificação.

- Resultado positivo de anticorpos N ligante no início, resultado positivo de NAAT antes da vacinação ou histórico médico ou evento adverso de COVID-19 antes da vacinação.
- Foram incluídos na análise participantes que não tinham nenhuma evidência sorológica ou virológica (até a coleta de amostra de sangue 1 mês após a Dose 2 para não vacinados e até a coleta de amostra de sangue 1 mês após o estudo de vacinação para vacinados) de infecção prévia por SARS-CoV-2 (ou seja, resultado negativo de anticorpos N ligantes [soro] e NAAT [esfregaço oral] negativo em todas as visitas planejadas e em qualquer visita não programada [até a coleta de amostra de sangue 1 mês após a Dose 2 para não vacinados e coleta de amostra de sangue 1 mês após o estudo de vacinação para vacinados]) e não tinham histórico médico ou evento adverso de COVID-19 (até a coleta de amostra de sangue 1 mês após a Dose 2 para não vacinados e até a coleta de amostra de sangue 1 mês após o estudo de vacinação para vacinados).
- Tempo especificado pelo protocolo para a coleta da amostra de sangue: 3 semanas após uma dose única em não vacinados com evidência da infecção prévia por SARS-CoV-2, um mês após 2 doses em não vacinados sem evidência da infecção por SARS-CoV-2, um mês após uma dose única em participantes que receberam previamente 2 doses de Comirnaty[®] (vacina Original) sem evidência da infecção por SARS-CoV-2.
- n = número de participantes com resultados válidos e determinantes para o ensaio especificado no momento de amostragem determinado.
- Os GMTs e ICs bilaterais de 95% foram calculados pela exponenciação do logaritmo médio dos títulos e os ICs correspondentes (com base na distribuição do Student t). Os resultados do ensaio abaixo do LLOQ foram definidos para $0,5 \times \text{LLOQ}$; os resultados do ensaio acima do ULOQ foram ajustados para ULOQ.
- Os NT50 de SARS-CoV-2 foram determinados usando ensaios validados para títulos neutralizantes de 50% de SARS-CoV-2 contra Alpha (B.1.1.7), Delta (B.1.617.2) e Ômicron BA.5 (B.1.1.529.5) usando isolados clínicos de SARS-CoV-2 em um ensaio de microneutralização baseado em ECP.

Comirnaty[®] (Original)

O Estudo 2 é um estudo de Fase 1/2/3 multicêntrico, multinacional, randomizado, controlado por placebo, com ocultação do observador, para seleção de vacina-candidata, e determinação da dose e eficácia com participantes de idade igual ou superior a 12 anos. A randomização foi estratificada por idade: 12 a 15 anos de idade, 16 a 55 anos de idade, ou idade igual ou superior a 56 anos, com um mínimo de 40% dos participantes no estrato



≥ 56 anos. O estudo excluiu participantes imunocomprometidos e que tinham diagnóstico clínico ou microbiológico prévio da COVID-19. Participantes com doença pré-existente estável, definida como doença que não necessitou de alteração significativa no tratamento ou hospitalização por agravamento da doença durante as 6 semanas anteriores à inclusão, foram incluídos como participantes com infecção estável conhecida com HIV, vírus da hepatite C (HCV) ou vírus da hepatite B (HBV).

Eficácia em participantes com idade igual ou superior a 16 anos – após 2 doses

Na Fase 2/3 do Estudo 2, com base em dados acumulados até 14 de novembro de 2020, foram randomizados igualmente aproximadamente 44.000 participantes com idade igual ou superior a 12 anos para receber 2 doses de Comirnaty® ou placebo, com um intervalo de 21 dias. As análises de eficácia incluíram participantes que tinham recebido a segunda dose no prazo de 19 a 42 dias após a primeira administração. A maioria (93,1%) dos participantes que receberam a vacina recebeu a segunda dose 19 dias a 23 dias após a Dose 1. Está previsto o acompanhamento dos participantes até 24 meses após a Dose 2, para avaliações de segurança e eficácia contra a COVID-19. No estudo clínico, os participantes tinham de cumprir um intervalo mínimo de 14 dias antes e depois da administração de uma vacina contra a gripe, para poderem receber Comirnaty® ou placebo. No estudo clínico, os participantes tinham de cumprir até o final do estudo, um intervalo mínimo de 60 dias antes ou depois de receberem produtos sanguíneos/plasmáticos ou imunoglobulinas para poderem receber Comirnaty® ou placebo.

A população para a análise do desfecho primário de eficácia incluiu 36.621 participantes com idade igual ou superior a 12 anos (18.242 no grupo de Comirnaty® e 18.379 no grupo de placebo), sem evidência de infecção prévia pelo vírus SARS-CoV-2 até 7 dias após a segunda dose. Além disso, 134 participantes tinham entre 16 e 17 anos de idade (66 no grupo de Comirnaty® e 68 no grupo de placebo) e 1.616 participantes tinham 75 anos de idade ou mais (804 no grupo de Comirnaty® e 812 no grupo de placebo). A Tabela 8 apresenta as características demográficas específicas da população estudada.

Tabela 8. Demografia (População para o Desfecho Primário de Eficácia)^a

	Comirnaty[®] (N=18.242) n (%)	Placebo (N=18.379) n (%)
Sexo		
Masculino	9318 (51,1)	9225 (50,2)
Feminino	8924 (48,9)	9154 (49,8)
Idade (anos)		
Média (DP)	50,6 (15,70)	50,4 (15,81)
Mediana	52,0	52,0
Mín., máx.	(12, 89)	(12, 91)
Grupo etário		
12 a 15 anos	46 (0,3)	42 (0,2)
16 a 17 anos	66 (0,4)	68 (0,4)
18 a 64 anos	14 216 (77,9)	14 299 (77,8)
65 a 74 anos	3176 (17,4)	3226 (17,6)
≥75 anos	804 (4,4)	812 (4,4)
Raça		
Branco	15.110 (82,8)	15.301 (83,3)
Negro ou Afro-Americano	1617 (8,9)	1617 (8,8)
Índio Americano ou Nativo do Alasca	118 (0,6)	106 (0,6)
Asiático	815 (4,5)	810 (4,4)
Havaiano Nativo ou outra Ilha do Pacífico	48 (0,3)	29 (0,2)
Outros ^b	534 (2,9)	516 (2,8)
Etnia		
Hispanico ou Latino	4886 (26,8)	4857 (26,4)
Não Hispanico ou Latino	13.253 (72,7)	13.412 (73,0)
Não reportado	103 (0,6)	110 (0,6)
Comorbidades^c		
Sim	8432 (46,2)	8450 (46,0)
Não	9810 (53,8)	9929 (54,0)

- Todos os participantes randomizados elegíveis que recebem todas as vacinas como randomizadas dentro da janela predefinida, não têm outros desvios importantes do protocolo, conforme determinado pelo médico, e não têm evidência de infecção por SARS-CoV-2 antes dos 7 dias após a Dose 2.
- Inclui multirraciais e não reportados.
- Número de participantes que têm 1 ou mais co-morbidades que aumentam o risco de COVID-19 grave.
 - Doença pulmonar crônica (por exemplo, enfisema e bronquite crônica, fibrose pulmonar idiopática e fibrose cística) ou asma moderada a grave.
 - Doença cardíaca significativa (por exemplo, insuficiência cardíaca, doença arterial coronariana, doença cardíaca congênita, cardiomiopatias e hipertensão pulmonar).
 - Obesidade (índice de massa corporal ≥ 30 kg/m²).
 - Diabetes (Tipo 1, Tipo 2 ou gestacional).
 - Doença hepática.
 - Infecção pelo Vírus da Imunodeficiência Humana (HIV) (não incluída na avaliação da eficácia).

No momento da análise primária de eficácia, os participantes tinham sido acompanhados para COVID-19 sintomática em pelo menos 2.214 pessoa-anos no grupo de Comirnaty[®] e em pelo menos 2.222 pessoa-anos no grupo de placebo.

Não houve diferenças clínicas significativas na eficácia global da vacina em participantes com risco de COVID-19 grave, incluindo aqueles com 1 ou mais comorbidades que aumentem o risco de COVID-19 grave (ex., asma, índice de massa corporal (IMC) ≥ 30 kg/m², doença pulmonar crônica, diabetes mellitus, hipertensão arterial).

As informações sobre a eficácia da vacina estão apresentadas na Tabela 9.

Tabela 9. Eficácia da vacina – Primeira ocorrência de COVID-19 a partir de 7 dias após a Dose 2, por subgrupo etário – participantes sem evidência de infecção e participantes com ou sem evidência de infecção no período antes de 7 dias após a Dose 2 – população com eficácia avaliável (7 dias)

Primeira ocorrência de COVID-19 no período de 7 dias após a Dose 2 em participantes sem evidência de infecção prévia pelo vírus SARS-CoV-2*			
Subgrupo	Comirnaty® N^a = 18.198 casos n1^b Tempo de vigilância^c (n2^d)	Placebo N^a = 18.325 casos n1^b Tempo de vigilância^c (n2^d)	Eficácia da vacina % (95% IC)^e
Todos os participantes	8 2,214 (17.411)	162 2,222 (17.511)	95,0 (90,3; 97,6)
16 a 64 anos	7 1,706 (13.549)	143 1,710 (13.618)	95,1 (89,6; 98,1)
≥ 65 anos	1 0,508 (3.848)	19 0,511 (3.880)	94,7 (66,7; 99,9)
65 a 74 anos	1 0,406 (3.074)	14 0,406 (3.095)	92,9 (53,1; 99,8)
≥ 75 anos	0 0,102 (774)	5 0,106 (785)	100,0 (-13,1, 100,0)
Primeira ocorrência de COVID-19 no período de 7 dias após a Dose 2 em participantes com ou sem* evidência de infecção prévia pelo vírus SARS-CoV-2			
Subgrupo	Comirnaty® N^a=19.965 Casos n1^b Tempo de vigilância^c (n2^d)	Placebo N^a=20.172 Casos n1^b Tempo de vigilância^c (n2^d)	Eficácia da Vacina % (95% IC)
Todos os participantes ^e	9 2,332 (18.559)	169 2,345 (18.708)	94,6 (89,9, 97,3) ^f
16 a 64 anos	8 1,802 (14.501)	150 1,814 (14.627)	94,6 (89,1, 97,7) ^h
≥ 65 anos	3 0,530 (4044)	19 0,532 (4067)	94,7 (66,8, 99,9) ^h
65 a 74 anos	1 0,424 (3239)	14 0,423 (3255)	92,9 (53,2, 99,8) ^h
≥ 75 anos	0 0,106 (805)	5 0,109 (812)	100,0 (-12,1, 100,0) ^h

Nota: Os casos confirmados foram determinados por transcrição reversa associada a reação em cadeia da polimerase (RT-PCR) e, pelo menos, 1 sintoma consistente com COVID-19 (sintomas incluídos: febre, surgimento ou agravamento de tosse, surgimento ou agravamento de falta de ar, calafrios, surgimento ou agravamento de dor muscular, perda de paladar ou olfato recente, dor de garganta, diarreia ou vômitos).

Abreviações: NAAT = teste de amplificação de ácido nucleico; SARS-CoV-2 = coronavírus 2 da síndrome respiratória aguda grave; EV = eficácia da vacina.

* Foram incluídos na análise participantes que não tinham evidência de infecção prévia pelo SARS-CoV-2 [ou seja, anticorpos com N ligante (soro) negativos na Visita 1 e SARS-CoV-2 não detectado por NAAT (esfregaço nasal)]



nas Visitas 1 e 2], e com NAAT (esfregaço nasal) negativo em qualquer visita não programada no período antes de 7 dias após a Dose 2.

- a. N = número de participantes no grupo especificado.
- b. n1 = número de participantes que correspondem à definição do desfecho de avaliação.
- c. Tempo total de vigilância em 1.000 pessoa-anos para o desfecho de avaliação especificado em todos os participantes dentro de cada grupo sob risco para o desfecho de avaliação. O período de tempo para número acumulado de casos de COVID-19 corresponde a 7 dias após a Dose 2 até ao final do período de vigilância.
- d. n2 = Número de indivíduos sob risco para o desfecho de avaliação.
- e. Não foram identificados casos confirmados nos adolescentes com 12 a 15 anos de idade.
- f. O intervalo de credibilidade bilateral para a eficácia da vacina (EV) foi calculado utilizando um modelo beta-binomial com um beta (0,700102, 1) anterior para $\theta=r(1-EV)/(1+r(1-EV))$, em que r é a relação entre o tempo de vigilância no grupo da vacina ativa e o do grupo placebo
- g. O intervalo de confiança (IC) para a EV é determinado com base no método de Clopper e Pearson ajustado para o tempo de vigilância. IC não ajustado para multiplicidade.
- h. O intervalo de confiança (IC) bilateral para a EV é determinado com base no método de Clopper e Pearson ajustado para o tempo de vigilância.

A análise do subgrupo da eficácia da vacina incluindo características demográficas é apresentada na Tabela 10.

Tabela 10. Análise do Subgrupo da Eficácia da Vacina - Participantes Sem Evidência de Infecção*
Antes dos 7 Dias Após a Dose 2 - População de Eficácia Avaliável

Subgrupo	Comirnaty® Nº=18.198	Placebo Nº=18.325	Eficácia da Vacina % (95 IC %)
	Casos n1 ^b Tempo de vigilância ^c (n2 ^d)	Casos n1 ^b Tempo de vigilância ^c (n2 ^d)	
Sexo			
Feminino	5 1,090 (8536)	81 1,114 (8749)	93,7 (84,7, 98,0)
Masculino	3 1, 124 (8875)	81 1,108 (8762)	96,4 (88,9, 99,3)
Etnia			
Hispânico ou Latino	3 0,605 (4764)	53 0,600 (4746)	94,4 (82,7, 98,9)
Não Hispânico ou Latino	5 1,596 (12 548)	109 1,608 (12.661)	95,4 (88,9, 98,5)
Raça			
Negro ou Afro- Americano	0 0,165 (1502)	7 0,164 (1486)	100,0 (31,2, 100,0)
Branco	7 1,889 (14 504)	146 1,903 (14 670)	95,2 (89,8, 98,1)
Todos os outros ^f	1 0,160 (1405)	9 0,155 (1355)	89,3 (22,6, 99,8)

* Foram incluídos na análise participantes que não tinham evidência de infecção prévia pelo SARS-CoV-2 [ou seja, anticorpos com N ligante (soro) negativos na Visita 1 e SARS-CoV-2 não detectado por NAAT (esfregaço nasal) nas Visitas 1 e 2], e com NAAT (esfregaço nasal) negativo em qualquer visita não programada no período antes de 7 dias após a Dose 2.

- a. N = número de participantes no grupo especificado.
- b. n1 = número de participantes que correspondem à definição do desfecho de avaliação.
- c. Tempo total de vigilância em 1.000 pessoa-anos para o desfecho de avaliação especificado em todos os participantes dentro de cada grupo sob risco para o desfecho de avaliação. O período de tempo para o número acumulado de casos de COVID-19 corresponde a 7 dias após a Dose 2 até ao final do período de vigilância.
- d. n2 = Número de participantes sob risco para o desfecho de avaliação.
- e. O intervalo de confiança (IC) para a eficácia da vacina é determinado com base no método Clopper e Pearson ajustado ao tempo de vigilância.
- f. Todos os outros = Índio Americano ou Nativo do Alasca, Asiático, Nativo Havaiano ou outro habitante da Ilha do Pacífico, multirraciais e categorias raciais não reportadas.

As análises de eficácia atualizadas foram realizadas com casos adicionais de COVID-19 confirmados acumulados durante o acompanhamento cego controlado por placebo até 13 de março de 2021, representando até 6 meses de acompanhamento após a Dose 2 para participantes na população de eficácia.

As informações atualizadas sobre a eficácia da vacina são apresentadas na Tabela 11.

Tabela 11. Eficácia da Vacina - Primeira ocorrência de COVID-19 a partir de 7 dias após a Dose 2, por subgrupo etário - Participantes sem evidência de infecção e Participantes com ou sem evidência de infecção antes de 7 dias após a Dose 2 - População de Eficácia Avaliável (7 dias) durante o período de acompanhamento controlado por placebo

Primeira ocorrência de COVID- 19 a partir de 7 dias após a Dose 2 em participantes sem evidência de infecção prévia por SARS-CoV-2*			
Subgrupo	Comirnaty® N^a=20.998 Casos n1^b Tempo de vigilância^c (n2^d)	Placebo N^a=21.096 Casos n1^b Tempo de vigilância^c (n2^d)	Eficácia da vacina % (IC^e de 95%)
Todos os participantes ^f	77 6,247 (20,712)	850 6,003 (20,713)	91,3 (89,0, 93,2)
16 a 64 anos	70 4,859 (15,519)	710 4,654 (15,515)	90,6 (87,9, 92,7)
65 anos ou mais	7 1,233 (4192)	124 1,202 (4 226)	94,5 (88,3, 97,8)
65 a 74 anos	6 0,994 (3350)	98 0,966 (3379)	94,1 (86,6, 97,9)
75 anos ou mais	1 0,239 (842)	26 0,237 (847)	96,2 (76,9, 99,9)
Primeira ocorrência de COVID- 19 a partir de 7 dias após a Dose 2 em participantes com ou sem* evidência de infecção prévia por SARS-CoV-2			
Subgrupo	Comirnaty® N^a=22.166 Casos n1^b Tempo de vigilância^c (n2^d)	Placebo N^a=22.320 Casos n1^b Tempo de vigilância^c (n2^d)	Eficácia da Vacina % (IC de 95%)
Todos os participantes ^f	81 6,509 (21,642)	873 6,274 (21,689)	91,1 (88,8, 93,0)
16 a 64 anos	74 5,073 (16,218)	727 4,879 (16,269)	90,2 (87,6, 92,4)
65 anos ou mais	7 1,267 (4315)	128 1,232 (4326)	94,7 (88,7, 97,9)
65 a 74 anos	6 1,021 (3450)	102 0,992 (3468)	94,3 (87,1, 98,0)
75 anos ou mais	1 0,246 (865)	26 0,240 (858)	96,2 (77,2, 99,9)

Nota: Os casos confirmados foram determinados por transcrição reversa associada a reação em cadeia da polimerase (RT-PCR) e, pelo menos, 1 sintoma consistente com COVID-19 (sintomas incluídos: febre, surgimento ou agravamento de tosse, surgimento ou agravamento de falta de ar, calafrios, surgimento ou agravamento de dor muscular, perda de paladar ou olfato recente, dor de garganta, diarreia ou vômitos).

* Foram incluídos na análise participantes que não tinham evidência de infecção prévia pelo SARS-CoV-2 [ou seja, anticorpos com N ligante (soro) negativos na Visita 1 e SARS-CoV-2 não detectado por NAAT (esfregaço nasal) nas Visitas 1 e 2], e com NAAT (esfregaço nasal) negativo em qualquer visita não programada no período antes de 7 dias após a Dose 2.

- N = número de participantes no grupo especificado.
- n1 = número de participantes que correspondem à definição do desfecho de avaliação.
- Tempo total de vigilância em 1.000 pessoa-anos para o desfecho de avaliação especificado em todos os participantes dentro de cada grupo sob risco para o desfecho de avaliação. O período de tempo para número acumulado de casos de COVID-19 corresponde a 7 dias após a Dose 2 até ao final do período de vigilância.
- n2 = Número de participantes sob risco para o desfecho de avaliação.
- O intervalo de confiança (IC) bilateral para a eficácia da vacina é determinado com base no método de Clopper e Pearson ajustado para o tempo de vigilância.
- Casos confirmados incluídos em participantes de 12 a 15 anos de idade: 0 no grupo Comirnaty® (sem e com ou sem evidência de infecção prévia por SARS-CoV-2); 16 e 18 no grupo de placebo (sem e com ou sem evidência de infecção prévia por SARS-CoV-2, respectivamente).

As análises atualizadas do subgrupo da eficácia da vacina por características demográficas são apresentadas na Tabela 12 e na Tabela 13.

Tabela 12. Eficácia da Vacina - A primeira ocorrência de COVID-19 a partir de 7 dias após a Dose 2 - Participantes sem evidência de infecção* antes de 7 dias após a Dose 2 por características demográficas – População de Eficácia Avaliável (7 dias) durante o período de acompanhamento controlado por placebo

Subgrupo	Comirnaty® N^a=20.998 Casos n1^b Tempo de vigilância^c (n2^d)	Placebo N^a=21.096 Casos n1^b Tempo de vigilância^c (n2^d)	Eficácia da Vacina % (IC de 95%)^e
Sexo			
Masculino	42 3,246 (10.637)	399 3,047 (10.433)	90,1 (86,4, 93,0)
Feminino	35 3,001 (10075)	451 2,956 (10.280)	92,4 (89,2, 94,7)
Etnia			
Hispanico ou Latino	29 1,786 (5161)	241 1,711 (5120)	88,5 (83,0, 92,4)
Não Hispanico ou Latino	47 4,429 (15.449)	609 4,259 (15.484)	92,6 (90,0, 94,6)
Raça			
Negro ou Afro-Americano	4 0,545 (1737)	48 0,527 (1737)	91,9 (78,0, 97,9)
Branco	67 5,208 (17.186)	747 5,026 (17.256)	91,3 (88,9, 93,4)
Todos os outros ^f	6 0,494 (1789)	55 0,451 (1720)	90,0 (76,9, 96,5)
País			
Argentina	15 1,012 (2600)	108 0,986 (2586)	86,5 (76,7, 92,7)
Brasil	12 0,406 (1311)	80 0,374 (1293)	86,2 (74,5, 93,1)
Alemanha	0 0,047 (236)	1 0,048 (242)	100,0 (-3874,2, 100,0)
África do Sul	0 0,080 (291)	9 0,074 (276)	100,0 (53,5, 100,0)
Turquia	0 0,027 (228)	5 0,025 (222)	100,0 (-0,1, 100,0)
Estados Unidos	50 4,674 (16.046)	647 4,497 (16.094)	92,6 (90,1, 94,5)

Nota: Os casos confirmados foram determinados por transcrição reversa associada a reação em cadeia da polimerase (RT-PCR) e, pelo menos, 1 sintoma consistente com COVID-19 (sintomas incluídos: febre, surgimento ou agravamento de tosse, surgimento ou agravamento de falta de ar, calafrios, surgimento ou agravamento de dor muscular, perda de paladar ou olfato recente, dor de garganta, diarreia ou vômitos).

Casos confirmados incluídos em participantes de 12 a 15 anos de idade: 0 no grupo Comirnaty®; 16 no grupo de placebo.

* Foram incluídos na análise participantes que não tinham evidência de infecção prévia pelo SARS-CoV-2 [ou seja, anticorpos com N ligante (soro) negativos na Visita 1 e SARS-CoV-2 não detectado por NAAT (esfregaço nasal) nas Visitas 1 e 2], e com NAAT (esfregaço nasal) negativo em qualquer visita não programada no período antes de 7 dias após a Dose 2.

- N = número de participantes no grupo especificado.
- n1 = número de participantes que correspondem à definição do desfecho de avaliação.
- Tempo total de vigilância em 1.000 pessoa-anos para o desfecho de avaliação especificado em todos os participantes dentro de cada grupo sob risco para o desfecho de avaliação. O período de tempo para número acumulado de casos de COVID-19 corresponde a 7 dias após a Dose 2 até ao final do período de vigilância.
- n2 = Número de participantes sob risco para o desfecho de avaliação.
- O intervalo de confiança (IC) bilateral para a eficácia da vacina é determinado com base no método de Clopper e Pearson ajustado para o tempo de vigilância.
- Todos os outros = Índio Americano ou nativo do Alasca, Asiático, nativo havaiano ou outro habitante das Ilhas do Pacífico, multirraciais e não reportados em categorias raciais.

Tabela 13. Eficácia da vacina - Primeira ocorrência de COVID-19 a partir de 7 dias após a Dose 2 - Participantes com ou sem evidência de infecção antes de 7 dias após a Dose 2 por características demográficas – População de Eficácia Avaliável (7 dias) durante o período de acompanhamento controlado por placebo

Subgrupo	Comirnaty® N ^a =22.166 Casos n1 ^b Tempo de vigilância ^c (n2 ^d)	Placebo N ^a =22.320 Casos n1 ^b Tempo de vigilância ^c (n2 ^d)	Eficácia da Vacina % (IC de 95%) ^e
Sexo			
Masculino	44 3,376 (11.103)	411 3,181 (10.920)	89,9 (86,2, 92,8)
Feminino	37 3,133 (10.539)	462 3,093 (10.769)	92,1 (88,9, 94,5)
Etnia			
Hispanico ou Latino	32 1,862 (5408)	245 1,794 (5391)	87,4 (81,8, 91,6)
Não Hispanico ou Latino	48 4,615 (16.128)	628 4,445 (16.186)	92,6 (90,1, 94,6)
Raça			
Negro ou Afro-Americano	4 0,611 (1958)	49 0,601 (1985)	92,0 (78,1, 97,9)
Branco	69 5,379 (17.801)	768 5,191 (17.880)	91,3 (88,9, 93,3)
Todos os outros ^f	8 0,519 (1883)	56 0,481 (1824)	86,8 (72,1, 94,5)
País			
Argentina	16 1,033 (2655)	110 1,017 (2670)	85,7 (75,7, 92,1)
Brasil	14 0,441 (1419)	82 0,408 (1401)	84,2 (71,9, 91,7)
Alemanha	0 0,047 (237)	1 0,048 (243)	100,0 (-3868,6, 100,0)
África do Sul	0 0,099 (358)	10 0,096 (358)	100,0 (56,6, 100,0)
Turquia	0 0,029 (238)	6 0,026 (232)	100,0 (22,2, 100,0)

Tabela 13. Eficácia da vacina - Primeira ocorrência de COVID-19 a partir de 7 dias após a Dose 2 - Participantes com ou sem evidência de infecção antes de 7 dias após a Dose 2 por características demográficas – População de Eficácia Avaliável (7 dias) durante o período de acompanhamento controlado por placebo

	Comirnaty® N^a=22.166 Casos n1^b	Placebo N^a=22.320 Casos n1^b	
Subgrupo	Tempo de vigilância^c (n2^d)	Tempo de vigilância^c (n2^d)	Eficácia da Vacina % (IC de 95%)^e
Estados Unidos	51 4,861 (16.735)	664 4,678 (16.785)	92,6 (90,2, 94,6)

Nota: Os casos confirmados foram determinados por transcrição reversa associada a reação em cadeia da polimerase (RT-PCR) e, pelo menos, 1 sintoma consistente com COVID-19 (sintomas incluídos: febre, surgimento ou agravamento de tosse, surgimento ou agravamento de falta de ar, calafrios, surgimento ou agravamento de dor muscular, perda de paladar ou olfato recente, dor de garganta, diarreia ou vômitos).

Casos confirmados incluídos em participantes de 12 a 15 anos de idade: 0 no grupo Comirnaty®; 18 no grupo de placebo.

* Foram incluídos na análise participantes que não tinham evidência de infecção prévia pelo SARS-CoV-2 [ou seja, anticorpos com N ligante (soro) negativos na Visita 1 e SARS-CoV-2 não detectado por NAAT (esfregaço nasal) nas Visitas 1 e 2], e com NAAT (esfregaço nasal) negativo em qualquer visita não programada no período antes de 7 dias após a Dose 2.

- N = número de participantes no grupo especificado.
- n1 = número de participantes que correspondem à definição do desfecho de avaliação.
- Tempo total de vigilância em 1.000 pessoa-anos para o desfecho de avaliação especificado em todos os participantes dentro de cada grupo sob risco para o desfecho de avaliação. O período de tempo para número acumulado de casos de COVID-19 corresponde a 7 dias após a Dose 2 até ao final do período de vigilância.
- n2 = Número de participantes sob risco para o desfecho de avaliação.
- O intervalo de confiança (IC) bilateral para a eficácia da vacina é determinado com base no método de Clopper e Pearson ajustado para o tempo de vigilância.
- Todos os outros = Índio Americano ou nativo do Alasca, Asiático, nativo Havaiano ou outro habitante das Ilhas do Pacífico, multirraciais e não reportados em categorias raciais.

A análise do subgrupo da eficácia da vacina por situação de risco nos participantes são apresentadas na Tabela 14.

Tabela 14. Eficácia da Vacina - Primeira ocorrência de COVID-19 a partir de 7 dias após a Dose 2, por situação de risco - Participantes sem evidência de infecção* antes de 7 dias após a Dose 2 - População de Eficácia Avaliável (7 dias)

Desfecho de Eficácia Subgrupo	Comirnaty® N ^a =18.198	Placebo N ^a =18.325	Eficácia da Vacina % (95% IC ^e)
	Casos n1 ^b Tempo de vigilância ^c (n2 ^d)	Casos n1 ^b Tempo de vigilância ^c (n2 ^d)	
Primeira ocorrência de COVID-19 a partir de 7 dias após a Dose 2			
De risco			
Sim	4 1,025 (8030)	86 1,025 (8029)	95,3 (87,7, 98,8)
Não	4 1,189 (9381)	76 1,197 (9482)	94,7 (85,9, 98,6)
Grupo etário (anos) e de risco			
16 a 64 e não de risco	4 0,962 (7671)	69 0,964 (7701)	94,2 (84,4, 98,5)
16 a 64 e de risco	3 0,744 (5878)	74 0,746 (5917)	95,9 (87,6, 99,2)
≥65 e não de risco	0 0,227 (1701)	7 0,233 (1771)	100,0 (29,0, 100,0)
≥65 e de risco	3 0,281 (2147)	12 0,279 (2109)	91,7 (44,2, 99,8)
Obeso ^g			
Sim	3 0,763 (6000)	67 0,782 (6103)	95,4 (86,0, 99,1)
Não	5 1,451 (11.406)	95 1,439 (11.404)	94,8 (87,4, 98,3)
Grupo etário (anos) e obesos			
16 a 64 e não obeso	4 1,107 (8811)	83 1,101 (8825)	95,2 (87,3, 98,7)
16 a 64 e obeso	3 0,598 (4734)	60 0,609 (4789)	94,9 (84,4, 99,0)
≥65 e não obeso	3 0,343 (2582)	12 0,338 (2567)	91,8 (44,5, 99,8)
≥65 e obeso	0 0,165 (1265)	7 0,173 (1313)	100,0 (27,1, 100,0)

Abreviações: IMC = índice de massa corporal; Ligação N = ligação nucleoproteica ao SARS-CoV-2; NAAT = teste de amplificação do ácido nucleico; SARS-CoV-2 = coronavírus 2 da síndrome respiratória aguda grave; EV = eficácia da vacina.

* Foram incluídos na análise indivíduos que não tinham evidências sorológicas ou virológicas (antes de 7 dias após receber a última dose) de infecção prévia por SARS-CoV-2 [ou seja, anticorpos de ligação N (soro) negativos na Visita 1 e SARS-CoV-2 não detectado pela NAAT (esfregaço nasal) nas Visitas 1 e 2] e com NAAT negativo (esfregaço nasal) em qualquer visita não programada no período antes de 7 dias após a Dose 2.

- N = número de participantes no grupo especificado.
- n1 = número de participantes que correspondem à definição do desfecho de avaliação.
- Tempo total de vigilância em 1.000 pessoa-anos para o desfecho de avaliação especificado em todos os participantes dentro de cada grupo sob risco para o desfecho de avaliação. O período de tempo para o número acumulado de casos de COVID-19 corresponde a 7 dias após a Dose 2 até ao final do período de vigilância.
- n2 = Número de participantes sob risco para o desfecho de avaliação.
- O intervalo de confiança (IC) para EV é calculado com base no método Clopper e Pearson ajustado para o tempo de vigilância.

- f. De risco é definido como tendo pelo menos 1 da categoria no Índice de Comorbidade de Charlson (ICC) ou obesidade ($IMC \geq 30 \text{ kg/m}^2$).
- g. Obeso é definido como $IMC \geq 30 \text{ kg/m}^2$.

A eficácia de Comirnaty® em prevenir a primeira ocorrência de COVID-19 a partir do período de 7 dias após a Dose 2, em comparação com placebo foi de 94,6% (intervalo de confiança 95% de 89,6% a 97,6%) em participantes com idade igual ou superior a 16 anos com ou sem evidência de infecção prévia pelo SARS-CoV-2.

Além disso, os resultados de eficácia primária analisados em subgrupos mostraram estimativas de pontos de eficácia semelhantes entre sexos, grupos étnicos, e participantes com comorbidades clínicas associadas a um risco elevado de COVID-19 grave.

As análises atualizadas do subgrupo da eficácia da vacina por situação de risco nos participantes acompanhados até 6 meses após a Dose 2 (com uma data de corte de 13 de março de 2021) são apresentadas na Tabela 15 e na Tabela 16.

Tabela 15. Eficácia da Vacina - Primeira ocorrência de COVID-19 a partir de 7 dias após a Dose 2, por situação de risco - Participantes sem evidência de infecção* antes de 7 dias após a Dose 2 – População de Eficácia Avaliável (7 dias) durante o período de acompanhamento controlado por placebo

Subgrupo	Comirnaty® N ^a =20.998 Casos n1 ^b Tempo de vigilância ^c (n2 ^d)	Placebo N ^a =21.096 Casos n1 ^b Tempo de vigilância ^c (n2 ^d)	Eficácia da Vacina % (IC de 95%) ^e
Primeira ocorrência de COVID-19 a partir de 7 dias após a Dose 2 ^f	77 6,247 (20.712)	850 6,003 (20.713)	91,3 (89,0, 93,2)
Em risco ^g			
Sim	35 2,797 (9167)	401 2,681 (9136)	91,6 (88,2, 94,3)
Não	42 3,450 (11.545)	449 3,322 (11.577)	91,0 (87,6, 93,6)
Grupo etário (anos) e situação de risco			
16 a 64 e não em risco	41 2,776 (8887)	385 2,661 (8886)	89,8 (85,9, 92,8)
16 a 64 e em risco	29 2 083 (6632)	325 1 993 (6629)	91,5 (87,5, 94,4)
65 anos ou mais e não em risco	1 0,553 (1870)	53 0,546 (1922)	98,1 (89,2, 100,0)
65 anos ou mais e em risco	6 0,680 (2322)	71 0,656 (2304)	91,8 (81,4, 97,1)
Obeso ^h			
Sim	27 2,103 (6796)	314 2,050 (6875)	91,6 (87,6, 94,6)
Não	50 4,143 (13.911)	536 3,952 (13.833)	91,1 (88,1, 93,5)
Grupo etário (anos) e situação de obesidade			
16 a 64 e não obeso	46 3,178 (10.212)	444 3,028 (10.166)	90,1 (86,6, 92,9)
16 a 64 e obeso	24 1,680 (5303)	266 1,624 (5344)	91,3 (86,7, 94,5)
65 anos ou mais e não obeso	4 0,829 (2821)	79 0,793 (2800)	95,2 (87,1, 98,7)
65 anos ou mais e obeso	1 0,404 (1370)	45 0,410 (1426)	93,2 (78,9, 98,7)

Nota: Os casos confirmados foram determinados por transcrição reversa associada a reação em cadeia da polimerase (RT-PCR) e, pelo menos, 1 sintoma consistente com COVID-19 (sintomas incluídos: febre, surgimento ou agravamento de tosse, surgimento ou agravamento de falta de ar, calafrios, surgimento ou agravamento de dor muscular, perda de paladar ou olfato recente, dor de garganta, diarreia ou vômitos).

* Foram incluídos na análise participantes que não tinham evidência de infecção prévia pelo SARS-CoV-2 [ou seja, anticorpos com N ligante (soro) negativos na Visita 1 e SARS-CoV-2 não detectado por NAAT (esfregaço nasal) nas Visitas 1 e 2], e com NAAT (esfregaço nasal) negativo em qualquer visita não programada no período antes de 7 dias após a Dose 2.

- N = número de participantes no grupo especificado.
- n1 = número de participantes que correspondem à definição do desfecho de avaliação.
- Tempo total de vigilância em 1.000 pessoa-anos para o desfecho de avaliação especificado em todos os participantes dentro de cada grupo sob risco para o desfecho de avaliação. O período de tempo para número acumulado de casos de COVID-19 corresponde a 7 dias após a Dose 2 até ao final do período de vigilância.
- n2 = Número de participantes sob risco para o desfecho de avaliação.
- O intervalo de confiança (IC) bilateral para a eficácia da vacina é determinado com base no método de Clopper e Pearson ajustado para o tempo de vigilância.
- Casos confirmados incluídos em participantes de 12 a 15 anos de idade: 0 no grupo Comirnaty®; 16 no grupo placebo.
- De risco é definido como tendo pelo menos 1 da categoria no Índice de Comorbidade de Charlson (ICC) ou obesidade [IMC ≥ 30 kg/m² ou IMC $\geq 95^{\circ}$ percentil (12 a 15 anos de idade)].
- Obeso é definido como IMC ≥ 30 kg/m². Para o grupo de 12 a 15 anos de idade, a obesidade é definida como um IMC no percentil 95° ou superior. Consulte os gráficos de crescimento CDC em https://www.cdc.gov/growthcharts/html_charts/bmiagerev.htm.

Tabela 16. Eficácia da Vacina - Primeira ocorrência de COVID-19 a partir de 7 dias após a Dose 2, por situação de risco - Participantes com ou sem* evidência de infecção antes de 7 dias após a Dose 2 - População de Eficácia Avaliável (7 dias) durante o período de acompanhamento controlado por placebo

Subgrupo	Comirnaty® N ^a =22.166 Casos n1 ^b Tempo de vigilância ^c (n2 ^d)	Placebo N ^a =22.320 Casos n1 ^b Tempo de vigilância ^c (n2 ^d)	Eficácia da Vacina % (IC de 95%) ^e
Primeira ocorrência de COVID-19 a partir de 7 dias após a Dose 2 ^f	81 6,509 (21.642)	873 6,274 (21.689)	91,1 (88,8, 93,0)
Em risco ^g			
Sim	36 2,925 (9601)	410 2,807 (9570)	91,6 (88,1, 94,2)
Não	45 3,584 (12.041)	463 3,466 (12.119)	90,6 (87,2, 93,2)
Grupo etário (anos) e situação de risco			
16 a 64 e não em risco	44 2,887 (9254)	397 2,779 (9289)	89,3 (85,4, 92,4)
16 a 64 e em risco	30 2,186 (6964)	330 2,100 (6980)	91,3 (87,3, 94,2)
65 anos ou mais e não em risco	1 0,566 (1920)	55 0,559 (1966)	98,2 (89,6, 100,0)
65 anos ou mais e em risco	6 0,701 (2395)	73 0,672 (2360)	92,1 (82,0, 97,2)
Obeso ^h			
Sim	28 2,207 (7139)	319 2,158 (7235)	91,4 (87,4, 94,4)
Não	53 4,301 (14.497)	554 4,114 (14.448)	90,8 (87,9, 93,2)
Grupo etário (anos) e situação de obesidade			

Tabela 16. Eficácia da Vacina - Primeira ocorrência de COVID-19 a partir de 7 dias após a Dose 2, por situação de risco - Participantes com ou sem* evidência de infecção antes de 7 dias após a Dose 2 - População de Eficácia Avaliável (7 dias) durante o período de acompanhamento controlado por placebo

Subgrupo	Comirnaty® N ^a =22.166 Casos n1 ^b Tempo de vigilância ^c (n2 ^d)	Placebo N ^a =22.320 Casos n1 ^b Tempo de vigilância ^c (n2 ^d)	Eficácia da Vacina % (IC de 95%) ^e
16 a 64 e não obeso	49 3,303 (10.629)	458 3,158 (10.614)	89,8 (86,2, 92,5)
16 a 64 e obeso	25 1,768 (5584)	269 1,719 (5649)	91,0 (86,4, 94,3)
65 anos ou mais e não obeso	4 0,850 (2899)	82 0,811 (2864)	93,3 (87,6, 98,8)
65 anos ou mais e obeso	1 0,417 (1415)	46 0,420 (1462)	93,4 (79,5, 98,7)

Nota: Os casos confirmados foram determinados por transcrição reversa associada a reação em cadeia da polimerase (RT-PCR) e, pelo menos, 1 sintoma consistente com COVID-19 (sintomas incluídos: febre, surgimento ou agravamento de tosse, surgimento ou agravamento de falta de ar, calafrios, surgimento ou agravamento de dor muscular, perda de paladar ou olfato recente, dor de garganta, diarreia ou vômitos).

* Foram incluídos na análise participantes que não tinham evidência de infecção prévia pelo SARS-CoV-2 [ou seja, anticorpos com N ligante (soro) negativos na Visita 1 e SARS-CoV-2 não detectado por NAAT (esfregaço nasal) nas Visitas 1 e 2], e com NAAT (esfregaço nasal) negativo em qualquer visita não programada no período antes de 7 dias após a Dose 2.

- N = número de participantes no grupo especificado.
- n1 = número de participantes que correspondem à definição do desfecho de avaliação.
- Tempo total de vigilância em 1.000 pessoa-anos para o desfecho de avaliação especificado em todos os participantes dentro de cada grupo sob risco para o desfecho de avaliação. O período de tempo para número acumulado de casos de COVID-19 corresponde a 7 dias após a Dose 2 até ao final do período de vigilância.
- n2 = Número de participantes sob risco para o desfecho de avaliação.
- O intervalo de confiança (IC) bilateral para a eficácia da vacina é determinado com base no método de Clopper e Pearson ajustado para o tempo de vigilância.
- Casos confirmados incluídos em participantes de 12 a 15 anos de idade: 0 no grupo Comirnaty®; 18 no grupo placebo.
- De risco é definido como tendo pelo menos 1 da categoria no Índice de Comorbidade de Charlson (ICC) ou obesidade [IMC ≥ 30 kg/m² ou IMC $\geq 95^{\circ}$ percentil (12 a 15 anos de idade)].
- Obeso é definido como IMC ≥ 30 kg/m². Para o grupo de 12 a 15 anos de idade, a obesidade é definida como um IMC no percentil 95^o ou superior. Consulte os gráficos de crescimento CDC em https://www.cdc.gov/growthcharts/html_charts/bmiagerev.htm.

Eficácia contra COVID-19 grave – após 2 doses

Análises secundárias de eficácia sugeriram o benefício de Comirnaty® na prevenção de COVID-19 grave.

A partir de 14 de novembro de 2020, a eficácia contra COVID-19 grave (tal como definida no protocolo do estudo) ocorrida após a primeira dose foi de 88,9% (IC 95%: 20,1, 99,7) (1 caso no grupo de Comirnaty® e 9 casos no grupo placebo), com uma eficácia estimada da vacina de 75,0% (95% IC: - 152,6, 99,5) (1 caso no grupo de Comirnaty® e 4 casos no grupo placebo) contra COVID-19 grave ocorrendo pelo menos 7 dias após a Dose 2. A eficácia contra COVID-19 grave, definida pelos Centros de Controle e Prevenção de Doenças como hospitalização, admissão à Unidade de Terapia Intensiva, intubação ou ventilação mecânica, ou morte, foi após a primeira dose, de 92,9% (IC 95%: 53,2, 99,8) (1 caso no grupo de Comirnaty® e 14 casos no grupo placebo).

A partir de 13 de março de 2021, a eficácia da vacina contra a COVID-19 grave é apresentada apenas para participantes com ou sem infecção prévia por SARS-CoV-2 (Tabela 17), uma vez que a contagem de casos de COVID-19 em participantes sem infecção prévia por SARS-CoV-2 foi idêntica à dos participantes com ou sem infecção prévia por SARS-CoV-2 em ambos os grupos, placebo e Comirnaty®.

Tabela 17. Eficácia da Vacina - Primeira ocorrência grave de COVID-19 em participantes com ou sem* infecção prévia por SARS-CoV-2 com base na definição do FDA† ou dos Centros de Controle e Prevenção de Doenças (CDC)* após a Dose 1 ou a partir de 7 Dias após a Dose 2 no acompanhamento controlado por placebo

Eficácia da Vacina - Primeira ocorrência grave de COVID-19 com base na definição do FDA			
	Comirnaty® Casos n1^a Tempo de vigilância (n2^b)	Placebo Casos n1^a Tempo de vigilância (n2^b)	Eficácia da Vacina % (IC^c de 95%)
Após a Dose 1 ^d	1 8,439 ^e (22.505)	30 8,288 ^e (22.435)	96,7 (80,3, 99,9)
7 dias após a Dose 2 ^f	1 6,522 ^g (21.649)	21 6,404 ^g (21.730)	95,3(70,9, 99,9)
Eficácia da Vacina - Primeira ocorrência grave de COVID-19 com base na definição do CDC			
	Comirnaty® Casos n1^a Tempo de vigilância (n2^b)	Placebo Casos n1^a Tempo de vigilância (n2^b)	Eficácia da Vacina % (IC^c de 95%)
Após a Dose 1 ^d	1 8,427 ^e (22.473)	45 8,269 ^e (22.394)	97,8 (87,2, 99,9)
7 dias após a Dose 2 ^f	0 6,514 ^g (21.620)	32 6,391 ^g (21.693)	100 (88,0, 100,0)

Nota: Os casos confirmados foram determinados por transcrição reversa associada a reação em cadeia da polimerase (RT-PCR) e, pelo menos, 1 sintoma consistente com COVID-19 (sintomas incluídos: febre, surgimento ou agravamento de tosse, surgimento ou agravamento de falta de ar, calafrios, surgimento ou agravamento de dor muscular, perda de paladar ou olfato recente, dor de garganta, diarreia ou vômitos).

* Foram incluídos na análise participantes que não tinham evidência de infecção prévia pelo SARS-CoV-2 [ou seja, anticorpos com N ligante (soro) negativos na Visita 1 e SARS-CoV-2 não detectado por NAAT (esfregaço nasal) nas Visitas 1 e 2], e com NAAT (esfregaço nasal) negativo em qualquer visita não programada no período antes de 7 dias após a Dose 2.

† Doença grave de COVID-19, tal como definida pelo FDA, é COVID-19 confirmada e presença de pelo menos 1 dos seguintes:

- Sinais clínicos em repouso indicativos de doença sistêmica grave (frequência respiratória ≥ 30 respirações por minuto, frequência cardíaca ≥ 125 batimentos por minuto, saturação de oxigênio $\leq 93\%$ no ar ambiente ao nível do mar, ou relação entre a pressão parcial de oxigênio arterial e o oxigênio inspirado fracionário < 300 mm Hg);
- Insuficiência respiratória [definida como a necessidade de oxigênio de fluxo elevado, ventilação não invasiva, ventilação mecânica ou oxigenação da membrana extracorpórea (ECMO)];
- Prova de choque (pressão arterial sistólica < 90 mm Hg, pressão arterial diastólica < 60 mm Hg, ou que requeira vasopressores);
- Disfunção renal, hepática ou neurológica aguda significativa;
- Admissão a uma Unidade de Cuidados Intensivos;
- Morte.

*Doença grave de COVID-19, tal como definida pelo CDC, é COVID-19 confirmada e presença de pelo menos 1 dos seguintes:

- Hospitalização;
- Admissão à Unidade de Cuidados Intensivos;
- Intubação ou ventilação mecânica;
- Morte.

- n1 = número de participantes que correspondem à definição do desfecho de avaliação.
- n2 = número de participantes sob risco para o desfecho de avaliação.
- O intervalo de confiança (IC) bilateral para a eficácia da vacina é determinado com base no método de Clopper e Pearson ajustado para o tempo de vigilância.
- Eficácia avaliada com base na população de Dose 1 com eficácia total (intenção de tratar modificada) que incluiu todos os participantes randomizados que receberam pelo menos 1 dose de intervenção do estudo.
- Tempo total de vigilância em 1.000 pessoa-anos para o desfecho de avaliação especificado em todos os participantes dentro de cada grupo sob risco para o desfecho de avaliação. O período de tempo para a acumulação de casos de COVID-19 é a partir da Dose 1 até o final do período de vigilância.

- f. A eficácia avaliada com base na população de eficácia avaliável (7 dias) que incluiu todos os participantes randomizados elegíveis que receberam todas as doses de intervenção do estudo de forma randomizada dentro da janela predefinida, não têm outros desvios importantes de protocolo, conforme determinado pelo médico.
- g. Tempo total de vigilância em 1.000 pessoa-anos para o desfecho de avaliação especificado em todos os participantes dentro de cada grupo sob risco para o desfecho de avaliação. O período de tempo para a acumulação de casos de COVID-19 é a partir de 7 dias após a Dose 2 até ao final do período de vigilância.

Eficácia e imunogenicidade em adolescentes entre 12 e 15 anos de idade – após 2 doses

Foi realizada uma análise do Estudo 2 em adolescentes entre 12 e 15 anos de idade até a data de corte de 13 de março de 2021.

A informação sobre a eficácia da vacina em adolescentes entre 12 e 15 anos de idade é apresentada na Tabela 18.

Tabela 18. Eficácia da Vacina - Primeira ocorrência de COVID-19 a partir de 7 dias após a Dose 2, sem evidência de infecção e com ou sem evidência de infecção antes de 7 dias após a Dose 2 - Período de acompanhamento controlado por placebo cego, População de Eficácia Avaliável (7 dias) adolescentes entre 12 e 15 anos de idade

Primeira ocorrência de COVID-19 a partir dos 7 dias após a Dose 2 em adolescentes entre 12 e 15 anos de idade sem evidência de infecção prévia por SARS-CoV-2*			
	Comirnaty® N^a=1005 Casos n1^b Tempo de vigilância^c (n2^d)	Placebo N^a=978 Casos n1^b Tempo de vigilância^c (n2^d)	Eficácia da Vacina % (IC^e 95%)
Adolescentes entre 12 e 15 anos de idade	0 0,154 (1001)	16 0,147 (972)	100,0 (75,3, 100,0)
Primeira ocorrência de COVID-19 a partir de 7 dias após a Dose 2 em adolescentes entre 12 e 15 anos de idade com ou sem evidência de infecção prévia por SARS-CoV-2			
	Comirnaty® N^a=1119 Casos n1^b Tempo de vigilância^c (n2^d)	Placebo N^a=1110 Casos n1^b Tempo de vigilância^c (n2^d)	Eficácia da Vacina % (IC^e 95%)
Adolescentes entre 12 e 15 anos de idade	0 0,170 (1109)	18 0,163 (1094)	100,0 (78,1, 100,0)

Nota: Os casos confirmados foram determinados por transcrição reversa associada a reação em cadeia da polimerase (RT-PCR) e pelo menos 1 sintoma consistente com COVID-19 (sintomas incluídos: febre, surgimento ou agravamento de tosse, surgimento ou agravamento de falta de ar, calafrios, surgimento ou agravamento de dor muscular, perda de paladar ou olfato recente, dor de garganta, diarreia ou vômitos).

* Foram incluídos na análise participantes que não tinham evidência de infecção prévia pelo SARS-CoV-2 [ou seja, anticorpos com N ligante (soro) negativos na Visita 1 e SARS-CoV-2 não detectado por NAAT (esfregaço nasal) nas Visitas 1 e 2], e com NAAT (esfregaço nasal) negativo em qualquer visita não programada no período antes de 7 dias após a Dose 2.

- N = número de participantes no grupo especificado.
- n1 = número de participantes que correspondem à definição do desfecho de avaliação.
- Tempo total de vigilância em 1.000 pessoa-anos para o desfecho de avaliação especificado em todos os participantes dentro de cada grupo sob risco para o desfecho de avaliação. O período de tempo para número acumulado de casos de COVID-19 corresponde a 7 dias após a Dose 2 até ao final do período de vigilância.
- n2 = Número de indivíduos sob risco para o desfecho de avaliação.
- O intervalo de confiança (IC) para a eficácia da vacina é determinado com base no método de Clopper e Pearson ajustado para o tempo de vigilância.

Em uma análise inicial do Estudo 2 realizada em adolescentes de 12 a 15 anos de idade (representando uma duração mediana de acompanhamento de >2 meses após a Dose 2) sem evidência de infecção anterior, não houve casos em 1.005 participantes que receberam a vacina e 16 casos de 978 que receberam placebo. A estimativa pontual de eficácia é de 100% (intervalo de confiança de 95% 75,3, 100,0). Nos participantes com ou sem evidência de infecção anterior, houve 0 casos em 1119 que receberam a vacina e 18 casos em 1110 participantes que receberam



placebo. Isso também indica que a estimativa pontual para eficácia é de 100% (intervalo de confiança de 95% 78,1, 100,0).

Análises de eficácia atualizadas foram realizadas com casos confirmados adicionais de COVID-19 acumulados durante o acompanhamento cego controlado por placebo, representando até 6 meses após a Dose 2 na população de eficácia.

Na análise de eficácia atualizada do Estudo 2 em adolescentes de 12 a 15 anos de idade sem evidência de infecção prévia, não houve casos em 1.057 participantes que receberam a vacina e 28 casos em 1.030 que receberam placebo. A estimativa pontual para eficácia é de 100% (intervalo de confiança de 95% 86,8, 100,0) durante o período em que a variante Alfa foi a cepa circulante predominante. Nos participantes com ou sem evidência de infecção prévia houve 0 casos nos 1.119 que receberam a vacina e 30 casos nos 1.109 participantes que receberam placebo. Isso também indica que a estimativa pontual para eficácia é de 100% (intervalo de confiança de 95% 87,5, 100,0).

No Estudo 2, uma análise dos títulos neutralizantes de SARS-CoV-2 1 mês após a Dose 2 foi realizada em um subgrupo de participantes selecionados aleatoriamente que não tinham evidências sorológicas ou virológicas de infecção anterior por SARS CoV-2 até 1 mês após a Dose 2, comparando a resposta entre adolescentes de 12 a 15 anos de idade (n = 190) com participantes de 16 a 25 anos de idade (n = 170).

A relação dos títulos médios geométricos (GMT) na faixa de 12 a 15 anos para a faixa de 16 a 25 anos foi de 1,76, com um IC de 95% bilateral entre 1,47 e 2,10. Portanto, o critério de não inferioridade de 1,5 vezes foi atendido, pois o limite inferior do IC de 95% bilateral para a taxa média geométrica [GMR] foi > 0,67.

Eficácia em crianças de 5 a 11 anos de idade (ou seja, 5 a menos de 12 anos de idade) - após 2 doses

Uma análise descritiva inicial de eficácia do Estudo 3 foi realizada em 1.968 crianças de 5 a 11 anos de idade (ou seja, 5 a menos de 12 anos de idade) sem evidência de infecção antes de 7 dias após a Dose 2. Essa análise avaliou casos sintomáticos confirmados de COVID-19 acumulados até a data de corte de dados de 8 de outubro de 2021.

A Tabela 19 apresenta as características demográficas específicas dos participantes que não apresentaram evidência de infecção prévia com SARS-CoV-2 até 7 dias após a segunda dose.

Tabela 19. Características Demográficas – Participantes sem evidência de infecção antes de 7 dias Após a Dose 2 – Fase 2/3 – 5 a 11 anos de idade (ou seja, 5 a menos de 12 anos de idade) – População de Eficácia Avaliável

	Comirnaty® 10 mcg/dose (N^a=1305) n^b (%)	Placebo (N^a=663) n^b (%)
Sexo		
Masculino	679 (52,0)	343 (51,7)
Feminino	626 (48,0)	320 (48,3)
Idade na vacinação		
Média (DP)	8,2 (1,93)	8,1 (1,98)
Mediana	8,0	8,0
Mín, máx	(5, 11)	(5, 11)
Raça		
Branco	1018 (78,0)	514 (77,5)
Negro ou Afro-Americano	76 (5,8)	48 (7,2)
Índio Americano ou Nativo do Alasca	<1,0%	<1,0%
Asiático	86 (6,6)	46 (6,9)
Havaiano Nativo ou outra Ilha do Pacífico	<1,0%	<1,0%
Outros ^c	110 (8,4)	52 (7,8)
Etnia		
Hispanico ou Latino	243 (18,6)	130 (19,6)
Não Hispanico ou Latino	1059 (81,1)	533 (80,4)
Não reportado	<1,0%	<1,0%
Comorbidades^d		
Sim	262 (20,1)	133 (20,1)
Não	1043 (79,9)	530 (79,9)

a. N = número de participantes no grupo especificado da população de eficácia avaliável sem evidência de infecção por SARS CoV-2 antes de 7 dias após a Dose 2. Este valor é o denominador para os cálculos de porcentagem. A população de eficácia avaliável incluiu todos os participantes randomizados elegíveis que receberam todas as vacinas conforme randomizado dentro da janela predefinida, não tiveram outros desvios importantes do protocolo conforme determinado pelo médico.

b. n = Número de participantes com a característica especificada.

c. Inclui multirracial e não relatado.

d. Número de participantes que têm 1 ou mais comorbidades que aumentam o risco de doença grave de COVID-19: definido como participantes que tiveram pelo menos 1 das comorbidades pré-especificadas com base no MMWR 69(32);1081-1088 e/ou obesidade (IMC $\geq 95^{\circ}$ percentil).

Os resultados descritivos iniciais da eficácia da vacina em crianças de 5 a 11 anos de idade (ou seja, 5 a menos de 12 anos de idade) sem evidência de infecção prévia por SARS-CoV-2 são apresentados na Tabela 20. Nenhum dos casos acumulados atendeu aos critérios para COVID-19 grave ou síndrome inflamatória multissistêmica em crianças (MIS-C). Nenhum caso de COVID-19 foi observado no grupo vacina ou no grupo placebo em participantes com evidência de infecção prévia por SARS-CoV-2.

Tabela 20. Eficácia da vacina – Primeira ocorrência de COVID-19 a partir de 7 dias após a Dose 2: sem evidência de infecção antes de 7 dias após a Dose 2 – Fase 2/3 – Crianças de 5 a 11 anos de idade (ou seja, 5 a menos de 12 anos de idade) População de Eficácia Avaliável

Primeira ocorrência de COVID-19 a partir de 7 dias após a Dose 2 em crianças de 5 a 11 anos de idade (ou seja, 5 a menos de 12 anos de idade) sem evidência de infecção prévia por SARS-CoV-2*			
	Comirnaty® 10 mcg/dose N^a=1305 Casos n1^b Tempo de vigiância^c (n2^d)	Placebo N^a=663 Casos n1^b Tempo de vigiância^c (n2^d)	Eficácia da vacina % (IC de 95%)
Crianças de 5 a 11 anos de idade	3 0,322 (1273)	16 0,159 (637)	90,7 (67,7, 98,3)

Nota: Os casos confirmados foram determinados por transcrição reversa associada a reação em cadeia da polimerase (RT-PCR) e pelo menos 1 sintoma consistente com COVID-19 (sintomas incluídos: febre, surgimento ou agravamento de tosse, surgimento ou agravamento de falta de ar, calafrios, surgimento ou agravamento de dor muscular, perda de paladar ou olfato recente, dor de garganta, diarreia, vômito).

* Foram incluídos na análise participantes que não tinham evidência de infecção prévia pelo SARS-CoV-2 [ou seja, anticorpos com N ligante (soro) negativos na Visita 1 e SARS-CoV-2 não detectado por NAAT (esfregaço nasal) nas Visitas 1 e 2], e com NAAT (esfregaço nasal) negativo em qualquer visita não programada no período antes de 7 dias após a Dose 2.

a. N = Número de participantes no grupo especificado.

b. n1 = Número de participantes que atendem à definição do desfecho de avaliação.

c. Tempo total de vigiância em 1.000 pessoas-ano para determinado desfecho de avaliação em todos os participantes de cada grupo em risco para o desfecho de avaliação. O período de tempo para o acúmulo de casos de COVID-19 é de 7 dias após a Dose 2 até o final do período de vigiância.

d. n2 = Número de participantes em risco para o desfecho de avaliação.

A análise de eficácia pré-especificada baseada em hipóteses foi realizada com casos adicionais confirmados de COVID-19 acumulados durante o acompanhamento cego controlado por placebo, representando até 6 meses após a Dose 2 na população de eficácia.

Na análise de eficácia do Estudo 3 em crianças de 5 a 11 anos de idade sem evidência de infecção prévia, houve 10 casos de 2.703 participantes que receberam a vacina e 42 casos de 1.348 participantes que receberam placebo. A estimativa pontual de eficácia é de 88,2% (IC de 95%: 76,2, 94,7). Em participantes com ou sem evidência de infecção prévia, houve 12 casos nos 3.018 que receberam vacina e 42 casos em 1.511 participantes que receberam placebo. A estimativa pontual de eficácia é de 85,7% (IC de 95%: 72,4, 93,2).

Imunogenicidade em participantes com idade igual ou superior a 18 anos - após dose de reforço

Foi realizada avaliação da não inferioridade das respostas imunológicas dos títulos neutralizantes de SARS-CoV-2 a 50% (NT50) 1 mês após uma dose de reforço de Comirnaty®. No Estudo 2, a análise de SARS-CoV-2 NT50 demonstrou não inferioridade nas respostas imunológicas 1 mês após a dose de reforço em comparação a 1 mês após a Dose 2 em participantes com pelo menos 18 a 55 anos de idade que não apresentavam evidência sorológica ou virológica de infecção prévia por SARS-CoV-2 até 1 mês após a dose de reforço, com base no critério de não inferioridade pré-especificado para ambas GMR e diferença nas taxas de resposta sorológica. A resposta sorológica para um participante foi definida como atingindo um aumento ≥ 4 vezes em relação ao valor basal (antes da Dose 1) no NT50 (Tabela 21 e Tabela 22).

A GMR de SARS-CoV-2 NT50 de 1 mês após a dose de reforço para 1 mês após a Dose 2 foi de 3,26 (IC bilateral de 97,5%: 2,76, 3,86), atingindo os critérios de não inferioridade para a GMR (limite inferior do IC bilateral de 97,5% $> 0,67$ e estimativa pontual da GMR $\geq 0,8$).

Uma alta proporção de participantes (99,5%) apresentou resposta sorológica 1 mês após a Dose 3 em comparação com 95,0% 1 mês após a Dose 2. A diferença nas proporções de participantes com uma resposta sorológica 1 mês após a dose de reforço (Dose 3) e 1 mês após a Dose 2 (Dose 3 menos Dose 2) foi de 1,5% (IC bilateral de 97,5%: 1,0%, 7,9%), que atendeu ao critério de não inferioridade de 10% (ou seja, limite inferior do IC bilateral de 97,5% $> 10\%$).

Tabela 21. Resumo da Taxa Geométrica Média para título neutralizante 50% - Comparação entre 1 mês após a dose de reforço e 1 mês após a Dose 2 - Participantes sem evidência de infecção até 1 mês após a dose de reforço* - População de imunogenicidade avaliável da dose de reforço[±]

Ensaio	n ^a	Comirnaty [®] Ponto de tempo de amostragem			
		1 mês após a dose de reforço	1 mês após a Dose 2	1 mês após a dose de reforço - 1 mês após a Dose 2	Atendeu ao objetivo de não inferioridade ^d (S/N)
		GMT ^b (IC de 95% ^b)	GMT ^b (IC de 95% ^b)	GMR ^c (IC de 97,5% ^c)	
Ensaio de neutralização do SARS-CoV-2 - cepa de referência - NT50 (título) ^e	212	2466,0 (2202,6, 2760,8)	755,7 (663,1, 861,2)	3,26 (2,76, 3,86)	S

Abreviações: IC = intervalo de confiança; GMR = taxa média geométrica; GMT = título médio geométrico; LLOQ = limite inferior de quantificação; Ligação N = ligação nucleoproteica do SARS-CoV-2; NAAT = ensaio de amplificação do ácido nucleico; NT50 = título neutralizante a 50%; SARS-CoV-2 = síndrome respiratória aguda grave do coronavírus 2; S/N = sim/não.

* Participantes que não apresentavam provas sorológicas ou virológicas (até 1 mês após receber uma dose de reforço de Comirnaty[®]) de infecção prévia por SARS-CoV-2 [isto é, anticorpos de ligação N (soro) negativos e SARS-CoV-2 não detectados pelo NAAT (esfregaço nasal)] e que apresentavam um NAAT negativo (esfregaço nasal) em qualquer visita não programada até 1 mês após a dose de reforço foram incluídos na análise.

± Todos os participantes elegíveis que receberam 2 doses de Comirnaty[®] como inicialmente randomizado, com a Dose 2 recebida dentro da janela predefinida (dentro de 19 a 42 dias após a Dose 1), receberam uma dose de reforço de Comirnaty[®], tiveram pelo menos 1 resultado de imunogenicidade válido e determinado após a dose de reforço de uma coleta de sangue dentro de uma janela apropriada (dentro de 28 a 42 dias após a dose de reforço), e não teve outros desvios importantes do protocolo conforme determinado pelo médico.

- n = número de participantes com resultados de doseamento válidos e determinados em ambos os pontos de tempo de amostragem dentro da janela especificada.
- Os GMTs e os ICs bilaterais de 95% foram calculados pela exponenciação do logaritmo médio dos títulos e os ICs correspondentes (com base na distribuição do Student t). Os resultados do ensaio abaixo do LLOQ foram definidos para $0,5 \times \text{LLOQ}$.
- As GMRs e os ICs bilaterais de 97,5% foram calculados pela exponenciação das diferenças médias nos logaritmos do ensaio e as ICs correspondentes (com base na distribuição do Student t).
- A não inferioridade é declarada se o limite inferior da IC bilateal de 97,5% para a GMR for $>0,67$ e a estimativa pontual da GMR for $\geq 0,80$.
- O SARS-CoV-2 NT50 foi determinado utilizando o ensaio de microneutralização do vírus SARS-CoV-2 mNeonGreen. O ensaio utiliza um vírus de notificação fluorescente derivado da cepa USA_WA1/2020 e a neutralização do vírus é lida em monocamadas de células Vero. A amostra NT50 é definida como a diluição sérica recíproca na qual 50% do vírus é neutralizado.

Tabela 22. Diferença percentual de participantes que atingiram resposta sorológica - Comparação entre 1 mês após a dose de reforço e 1 mês após a Dose 2 - Fase 3 - Participantes sem evidência de infecção até 1 mês após a dose de reforço* - População de imunogenicidade avaliável da dose de reforço[±]

Ensaio	N ^a	Comirnaty [®] Ponto de tempo de amostragem		Diferença (1 mês após a dose de reforço - 1 mês após a Dose 2)	Atendeu ao objetivo de não inferioridade ^f (S/N)
		1 mês após dose de reforço	1 mês após a Dose 2		
		n ^b % (IC de 95% ^c)	n ^b % (IC de 95% ^c)	% ^d (IC de 97,5% ^e)	
Ensaio de neutralização do SARS-CoV-2 - cepa de referência - NT50 (título) ^g	200	199 99,5 (97,2, 100,0)	190 95,0 (91,0, 97,6)	4,5 (1,0, 7,9)	S

Abreviações: IC = intervalo de confiança; LLOQ = limite inferior de quantificação; Ligação N = ligação nucleoproteica SARS-CoV-2; NAAT = ensaio de amplificação do ácido nucleico; NT50 = título neutralizante a 50%; SARS-CoV-2 = síndrome respiratória aguda grave do coronavírus 2; S/N = sim/não.

Nota: A resposta sorológica é definida como atingindo um aumento ≥ 4 vezes em relação ao valor basal (antes da Dose 1). Se a medição do valor basal for inferior à LLOQ, um resultado do ensaio pós-vacinação $\geq 4 \times$ LLOQ é considerado uma resposta sorológica.

* Participantes que não apresentavam provas serológicas ou virológicas (até 1 mês após receber a dose de reforço) de infecções anteriores por SARS-CoV-2 [isto é, anticorpos de ligação N (soro) negativos e SARS-CoV-2 não detectados pelo NAAT (esfregaço nasal)] e que apresentavam um NAAT negativo (esfregaço nasal) em qualquer visita não programada até 1 mês após a dose de reforço foram incluídos na análise.

± Todos os participantes elegíveis que receberam 2 doses de Comirnaty[®] como inicialmente randomizado, com a Dose 2 recebida dentro da janela predefinida (dentro de 19 a 42 dias após a Dose 1), receberam uma dose de reforço de Comirnaty[®], tiveram pelo menos 1 resultado de imunogenicidade válido e determinado após a dose de reforço de uma coleta de sangue dentro de uma janela apropriada (dentro de 28 a 42 dias após a dose de reforço), e não teve outros desvios importantes do protocolo conforme determinado pelo médico.

a. N = número de participantes com resultados de doseamento válidos e determinados para o doseamento especificado no início, 1 mês após a Dose 2 e 1 mês após a dose de reforço dentro da janela especificada. Estes valores são os denominadores para os cálculos das percentagens.

b. n = Número de participantes com resposta sorológica para o doseamento indicado no ponto de tempo de dose/amostragem determinado.

c. IC bilateral exato com base no método Clopper e Pearson.

d. Diferença em proporções, expressa em percentagem (1 mês após a dose de reforço - 1 mês após a Dose 2).

e. IC bilateral de Wald ajustado para a diferença nas proporções, expressa em percentagem.

f. A não inferioridade é declarada se o limite inferior do IC bilateral de 97,5% para a diferença percentual for $> -10\%$.

g. O SARS-CoV-2 NT50 foi determinado utilizando o ensaio de microneutralização do vírus SARS-CoV-2 mNeonGreen. O ensaio utiliza um vírus de notificação fluorescente derivado da cepa USA_WA1/2020 e a neutralização do vírus é lida em monocamadas de células Vero. A amostra NT50 é definida como a diluição sérica recíproca na qual 50% do vírus é neutralizado.

Eficácia relativa da vacina em participantes com idade igual ou superior a 16 anos – após dose de reforço

Uma análise de eficácia provisória do Estudo 4, um estudo de reforço controlado por placebo, foi realizada em aproximadamente 10.000 participantes com 16 anos de idade ou mais que foram recrutados do Estudo 2 e avaliou casos confirmados de COVID-19 acumulados de pelo menos 7 dias após a vacinação de reforço para uma data de corte de dados de 8 de fevereiro de 2022 (um período em que Delta e depois Ômicron era a variante predominante), que representa uma mediana de 2,8 meses (intervalo de 0,3 a 7,5 meses) após o acompanhamento do reforço. A eficácia da vacina da dose de reforço de Comirnaty[®] após a série primária em relação ao grupo de reforço com placebo que recebeu apenas a dose da série primária foi avaliada. As informações relativas à eficácia da vacina para participantes com 16 anos de idade ou mais são apresentadas na Tabela 23.

Tabela 23. Eficácia da vacina - Primeira ocorrência de COVID-19 a partir de 7 dias após a vacinação de reforço - Participantes com 16 anos de idade ou mais sem evidência de infecção e participantes com ou sem evidência de infecção antes de 7 dias após a vacinação de reforço - população de eficácia avaliável

Primeira ocorrência de COVID-19 a partir de 7 dias após a dose de reforço em participantes sem evidência de infecção prévia por SARS-CoV-2*			
	Comirnaty® N^a = 4689 Casos n1^b Tempo de vigilância^c (n2^d)	Placebo N^a = 4664 Casos n1^b Tempo de vigilância^c (n2^d)	Eficácia relativa da vacina^e % (IC de 95%^f)
Primeira ocorrência de COVID-19 a partir de 7 dias após a vacinação de reforço	63 1,098 (4639)	148 0,932 (4601)	63,9 (51,1, 73,5)
Primeira ocorrência de COVID-19 a partir de 7 dias após a dose de reforço em participantes com ou sem evidência de infecção prévia por SARS-CoV-2			
	Comirnaty® N^a = 4977 Casos n1^b Tempo de vigilância^c (n2^d)	Placebo N^a = 4942 Casos n1^b Tempo de vigilância^c (n2^d)	Eficácia Relativa da Vacina^e % (IC de 95%^f)
Primeira ocorrência de COVID-19 a partir de 7 dias após a vacinação de reforço	67 1,173 (4903)	150 0,989 (4846)	62,4 (49,5, 72,2)

Nota: Os casos confirmados foram determinados por transcrição reversa associada a reação em cadeia da polimerase (RT-PCR) e, pelo menos, 1 sintoma consistente com COVID-19 (sintomas incluídos: febre, surgimento ou agravamento de tosse, surgimento ou agravamento de falta de ar, calafrios, surgimento ou agravamento de dor muscular, perda de paladar ou olfato recente, dor de garganta, diarreia ou vômitos).

* Foram incluídos na análise participantes que não tinham evidência sorológica ou virológica (antes de 7 dias após receber a vacinação de reforço) de infecção prévia pelo SARS-CoV-2 [ou seja, anticorpos de ligação N (soro) negativos na Visita 1 e SARS-CoV-2 não detectado por NAAT (esfregaço nasal) na Visita 1, e com NAAT (esfregaço nasal) negativo em qualquer visita não programada no período antes de 7 dias após a vacinação de reforço].

- N = número de participantes no grupo especificado.
- n1 = número de participantes que correspondem à definição do desfecho de avaliação.
- Tempo total de vigilância em 1000 pessoa-anos para o desfecho de avaliação especificado em todos os participantes dentro de cada grupo sob risco para o desfecho de avaliação. O período de tempo para o acúmulo de casos de COVID-19 é de 7 dias após a vacinação de reforço até ao final do período de vigilância.
- n2 = Número de participantes sob risco para o desfecho de avaliação.
- Eficácia relativa da vacina do grupo de reforço com Comirnaty® em relação ao grupo placebo (não reforço).
- O intervalo de confiança (IC) bilateral para a eficácia relativa da vacina é determinado com base no método de Clopper e Pearson ajustado para o tempo de vigilância.

Análise de imunogenicidade

Para os resultados de imunogenicidade dos títulos de neutralização ao SARS-CoV-2, e das concentrações de IgG de ligação S1 ou RBD, o GMT ou GMCs foram calculados com os intervalos de confiança (ICs) de 95% na população avaliável para imunogenicidade para a Dose 2.

Os resultados de imunogenicidade de 360 participantes na Fase 2 deste estudo demonstraram que a vacina na dose de 30 mcg induziu resposta robusta de anticorpos neutralizantes e IgG ligantes a S1 para SARS-CoV-2 ao fim de 1 mês após a Dose 2 semelhantes às previamente observadas na Fase 1 do estudo. Notavelmente, os títulos neutralizantes para SARS-CoV-2 (GMTs/GMCs) eram mais elevados nos participantes mais jovens (18 a 55 anos de idade) do que nos participantes mais velhos (56 a 85 anos de idade).

Tabela 24. Resumo da Média Geométrica dos Títulos/Concentrações - População de Imunogenicidade - Fase 2 - Dose 2

		Grupo da vacina (como randomizado)							
		BNT162b2 (30 mcg)						Placebo	
		18-55 anos		56-85 anos		18-85 anos		18-85 anos	
Teste	Dose/ Tempo de amostragem ^a	n ^b	GMT/GMC ^c (IC 95% ^c)	n ^b	GMT/GMC ^c (IC 95% ^c)	n ^b	GMT/GMC ^c (IC 95% ^c)	n ^b	GMT/GMC ^c (IC 95% ^c)
Teste de neutralização de SARS-CoV-2 -NT50 (título)	1/Prevax	80	10,1 (9,9, 10,4)	88	10,3 (9,9, 10,7)	168	10,2 (10,0, 10,5)	167	10,4 (10,0, 10,9)
	2/1 Mês	80	399,4 (342,1, 466,2)	87	255,0 (205,7, 316,0)	167	316,1 (275,6, 362,6)	167	10,6 (10,0, 11,3)
Teste de níveis de IgG para ligação S1 (U/mL)	1/Prevax	80	0,8 (0,6, 0,9)	88	0,8 (0,7, 1,1)	168	0,8 (0,7, 0,9)	167	0,8 (0,7, 0,9)
	2/1 Mês	80	7122,8 (6217,4, 8160,2)	87	3960,7 (3007,2, 5216,6)	167	5246,5 (4460,3, 6171,4)	167	1,0 (0,8, 1,2)

Abreviações: GMC = concentração média geométrica; GMT = título médio geométrico; IgG = imunoglobulina G; LLOQ = limite inferior de quantificação;

NT50 = título neutralizante a 50%; S1 = subunidade da proteína S1 do spike; SARS-CoV-2 = coronavírus 2 da síndrome respiratória aguda grave.

a. Cronograma especificado pelo protocolo para a coleta de amostras de sangue.

b. n = Número de indivíduos com resultados do doseamento válidos e determinantes para o doseamento especificado no tempo de dose/hora de amostragem indicado.

c. Os GMTs, GMCs e limites do IC 95% foram calculados pela exponenciação do logaritmo médio dos títulos ou concentrações e os ICs correspondentes (com base na distribuição t de Student). Os resultados do doseamento abaixo do LLOQ foram definidos para $0,5 \times \text{LLOQ}$.

As GMFRs dos títulos de neutralização sérica ao SARS-CoV-2 a 50% e as concentrações de IgG com ligação S1 desde antes da vacinação até 1 mês após a Dose 2 (Dia 52) da vacina foram robustas, com GMFRs mais elevadas observadas em participantes mais jovens do que em participantes mais velhos.

Tabela 25. Resumo dos Aumentos das Médias Geométricas Desde Antes da Vacinação para Cada Tempo - População de Imunogenicidade Avaliável Dose 2 - Fase 2

		Grupo da vacina (como randomizado)							
		BNT162b2 (30 mcg)						Placebo	
		18-55 anos		56-85 anos		18-85 anos		18-85 anos	
Teste	Dose/ Tempo de amostragem ^a	n ^b	GMFR ^c (IC 95% ^c)	n ^b	GMFR ^c (IC 95% ^c)	n ^b	GMFR ^c (IC 95% ^c)	n ^b	GMFR ^c (IC 95% ^c)
Teste de neutralização ao SARS-CoV-2 -NT50 (título)	2/1 Mês	80	39,4 (34,0, 45,6)	86	24,9 (20,2, 30,9)	166	31,1 (27,2, 35,5)	167	1,0 (1,0, 1,1)
Teste de níveis de IgG para ligação S1 (U/mL)	2/1 Mês	80	9167,2 (7452,8, 11276,0)	86	4975,5 (3655,9, 6771,4)	166	6679,4 (5511,6, 8094,7)	167	1,2 (1,0, 1,4)

Abreviações: GMFR = aumento da média geométrica; IgG = imunoglobulina G; LLOQ = limite inferior de quantificação; NT50 = título neutralizante a 50%;

S1 = subunidade da proteína S1 spike; SARS-CoV-2 = coronavírus 2 da síndrome respiratória aguda grave.

a. Cronograma especificado pelo protocolo para a coleta de amostras de sangue.

b. n = Número de indivíduos com resultados de doseamento válidos e determinados para o doseamento especificado tanto no ponto de pré-vacinação como no ponto de dose/amostragem indicado.

c. As GMFR e os correspondentes limites do IC 95% foram calculadas pela exponenciação do logaritmo médio dos aumentos das dobragens e as IC correspondentes (com base na distribuição t de Student). Os resultados do ensaio abaixo do LLOQ foram definidos para $0,5 \times \text{LLOQ}$.

Alguns participantes na população avaliável para imunogenicidade com a Dose 2, eram pacientes com status positivo para SARS-CoV-2 no momento inicial do estudo: um total de 9 participantes com dados de imunogenicidade no tempo de pré-vacinação (5 participantes que receberam vacina e 4 que receberam placebo) e 7 participantes (3 que receberam vacina e 4 que receberam placebo) com dados de imunogenicidade no período de 1 mês após a Dose 2. Em geral, 1 mês após a Dose 2 entre os que receberam vacina, os GMT neutralizantes para SARS-CoV-2 a 50% em participantes com um status inicial positivo para SARS-CoV-2 (n=3) e GMCs IgG com ligação S1 em participantes com um status inicial positivo para SARS-CoV-2 foram numericamente superiores aos observados nos participantes com um status inicial negativo para SARS-CoV-2 (n=163).

Tabela 26. Resumo dos Títulos Geométricos Médios/Concentrações por Status Inicial ao SARS-CoV-2 - Fase 2 - População de Imunogenicidade Avaliação com a Dose 2

			Grupo da vacina (como randomizado)							
			BNT162b2 (30 mcg)						Placebo	
			18-55 anos		56-85 anos		18-85 anos		18-85 anos	
Teste	Dose/ Tempo de amostragem ^a	Status inicial ao SARS-CoV-2 ^b	n ^b	GMT/GMC ^c (IC 95% ^c)	n ^b	GMT/GMC ^c (IC 95% ^c)	n ^b	GMT/GMC ^c (IC 95% ^c)	n ^b	GMT/GMC ^c (IC 95% ^c)
Teste de neutralização ao SARS-CoV-2 -NT50 (título)	1/Prevax	POS	1	31,0 (NE, NE)	4	18,1 (5,6, 58,2)	5	20,2 (8,7, 46,9)	4	38,4 (5,2, 282,5)
		NEG	79	10,0 (10,0, 10,0)	83	10,0 (10,0, 10,0)	162	10,0 (10,0, 10,0)	162	10,1 (9,9, 10,2)
	2/1 Mês	POS	1	4233,0 (NE, NE)	2	3469,9 (0,1, 9,247E7)	3	3707,6 (495,5, 27743,3)	4	53,2 (5,5, 515,3)
		NEG	79	387,6 (335,4, 448,0)	84	237,7 (194,4, 290,7)	163	301,3 (264,7, 342,9)	162	10,2 (9,8, 10,7)
Teste de níveis de IgG para ligação S1 (U/mL)	1/Prevax	POS	1	246,1 (NE, NE)	4	36,9 (0,5, 2848,7)	5	53,9 (2,4, 1222,0)	4	153,0 (12,7, 1844,4)
		NEG	79	0,7 (0,6, 0,8)	83	0,7 (0,6, 0,8)	162	0,7 (0,7, 0,8)	162	0,7 (0,7, 0,8)
	2/1 Mês	POS	1	45474,1 (NE, NE)	2	23255,3 (106,2, 5,092E6)	3	29080,6 (6983,3, 121100,2)	4	144,4 (9,5, 2189,7)
		NEG	79	6957,6 (6113,5, 7918,3)	84	3759,2 (2847,3, 4963,2)	163	5066,1 (4308,9, 5956,5)	162	0,8 (0,7, 1,0)

Abreviações: GMC = concentração média geométrica; GMT = título médio geométrico; IgG = imunoglobulina G; LLOQ = limite inferior de quantificação; NAAT = teste de amplificação do ácido nucleico; NE = não estimável; NEG = negativo; NT50 = título neutralizante a 50%; POS = positivo;

S1 = subunidade da proteína S1 spike; SARS-CoV-2 = coronavírus 2 da síndrome respiratória aguda grave.

Nota: Os indivíduos cujo status inicial ao SARS-CoV-2 não pode ser determinado devido à ausência de anticorpos de ligação N ou NAAT na Visita 1 não foram incluídos na análise.

a. Cronograma especificado pelo protocolo para a coleta de amostras de sangue.

b. Positivo = Anticorpo de ligação N positivo na Visita 1, ou NAAT positivo na Visita 1, ou teve história clínica de COVID-19. Negativo = Anticorpo negativo de ligação N na Visita 1 e NAAT negativo na Visita 1.

c. n = Número de indivíduos com resultados de doseamento válidos e determinantes para o doseamento especificado no ponto de dose/hora de amostragem indicado.



d. Os GMTs, GMCs e os limites do IC 95% foram calculados pela exponenciação do logaritmo médio dos títulos ou da concentração e as IC correspondentes (com base na distribuição t de Student). Os resultados do doseamento abaixo do LLOQ foram definidos para $0,5 \times \text{LLOQ}$.

Imunogenicidade em crianças de 5 a 11 anos de idade (ou seja, 5 a menos de 12 anos de idade) - após 2 doses

O Estudo 3 é um estudo de Fase 1/2/3 composto por uma porção aberta para determinação da dose da vacina (Fase 1) e por uma porção de eficácia multicêntrica, multinacional, randomizada, controlada com placebo salino, com observador cego (Fase 2/3) que envolveu participantes de 5 a 11 anos de idade (ou seja, 5 a menos de 12 anos de idade).

No Estudo 3, uma análise do NT50 do SARS-CoV-2 1 mês após a Dose 2 em um subconjunto de participantes selecionados aleatoriamente demonstrou eficácia por immunobridging de respostas imunológicas comparando crianças de 5 a 11 anos de idade (ou seja, 5 a menos de 12 anos de idade) na parte da Fase 2/3 do Estudo 3 com participantes de 16 a 25 anos de idade na parte da Fase 2/3 do Estudo 2, que não tinham evidência sorológica ou virológica de infecção anterior por SARS CoV-2 até 1 mês após a Dose 2, atendendo aos critérios de immunobridging pré-especificados tanto para GMR quanto para a diferença de resposta sorológica, sendo resposta sorológica definida como a obtenção de um aumento de pelo menos 4 vezes nos títulos de SARS-CoV-2 NT50 quando da análise inicial (antes da Dose 1).

A razão de títulos SARS-CoV-2 NT50 em crianças de 5 a 11 anos de idade (ou seja, 5 a menos de 12 anos de idade) para adultos jovens de 16 a 25 anos de idade foi de 1,04 (IC de 95% bilateral: 0,93, 1,18), conforme apresentado na Tabela 27.

Tabela 27. Resumo da razão média geométrica para título de neutralização de 50% - Comparação de crianças de 5 a 11 anos de idade (ou seja, 5 a menos de 12 anos de idade) (Estudo 3) com participantes de 16 a 25 anos de idade (Estudo 2) - Participantes sem* evidência de infecção até 1 mês após a Dose 2 - População de imunogenicidade avaliável da Dose 2

		Comirnaty®		5 a <12 anos/16 a 25 anos	
		10 mcg/dose 5 a <12 anos n ^a =264	30 mcg/dose 16 a 25 anos n ^a =253		
Ensaio	Período de tempo ^b	GMT ^c (IC de 95% ^c)	GMT ^c (IC de 95% ^c)	GMR ^d (IC de 95% ^c)	Atendeu ao objetivo de immunobridging ^e (S/N)
Ensaio de neutralização SARS-CoV-2 - NT50 (título) ^f	1 mês após a dose 2	1197,6 (1106,1, 1296,6)	1146,5 (1045,5, 1257,2)	1,04 (0,93, 1,18)	S

Abreviações: IC = intervalo de confiança; GMR = relação média geométrica; GMT = título médio geométrico; LLOQ = limite inferior de quantificação; NAAT = teste de amplificação do ácido nucleico; NT50 = título neutralizante a 50%; SARS-CoV-2 = coronavírus 2 da síndrome respiratória aguda grave.

* Foram incluídos na análise participantes que não tinham evidência sorológicas ou virológicas (até 1 mês após a coleta da amostra de sangue da Dose 2) de infecção prévia pelo SARS-CoV-2 [ou seja, anticorpos de ligação N (soro) negativos na Visita 1 e 1 mês após a Dose 2, SARS-CoV-2 não detectado por NAAT (esfregaço nasal) nas Visitas 1 e 2, e com NAAT (esfregaço nasal) negativo em qualquer visita não programada até 1 mês após a coleta da amostra de sangue da Dose 2] e não tinha antecedentes médicos de COVID-19 incluídos na análise.

- N = número de participantes com resultados de doseamento válidos e determinantes para o doseamento especificado no tempo de dose/hora indicado.
- Cronograma especificado pelo protocolo para a coleta de amostra de sangue.
- Os GMTs e os IC de 95% bilaterais foram calculados pela exponenciação do logaritmo médio dos títulos e os IC correspondentes (com base na distribuição t do Student). Os resultados do doseamento abaixo do LLOQ foram definidos para $0,5 \times \text{LLOQ}$.
- Os GMR e IC de 95% bilateral foram calculados pela exponenciação da diferença média dos logaritmos dos títulos [Grupo 1 (5 a <12 anos de idade) - Grupo 2 (16 a 25 anos de idade)] e a IC correspondente (com base na distribuição t do Student).
- Immunobridging é declarado se o limite inferior do IC de 95% bilateral para o GMR for superior a 0,67 e a estimativa pontual da GMR for $\geq 0,8$.

- f. O NT para SARS-CoV-2 NT50 foi determinado utilizando o ensaio de microneutralização do vírus SARS-CoV-2 mNeonGreen. O ensaio utiliza um vírus de notificação fluorescente derivado da cepa USA_WA1/2020 e a neutralização do vírus é lida nas monocamadas de células Vero. A amostra NT50 é definida como a diluição sérica recíproca à qual 50% do vírus é neutralizado.

Entre os participantes sem evidência prévia de infecção por SARS-CoV-2 até 1 mês após a Dose 2, 99,2% das crianças de 5 a 11 anos de idade (ou seja, 5 a menos de 12 anos de idade) e 99,2% dos participantes de 16 a 25 anos de idade apresentaram uma resposta sorológica em relação a antes da vacinação até 1 mês após a Dose 2. A diferença na proporção de participantes que tiveram resposta sorológica entre os 2 grupos etários (crianças - adultos jovens) foi de 0,0% (IC de 95% bilateral: -2,0%, 2,2%), conforme apresentado na Tabela 28.

Tabela 28. Diferença nas porcentagens de participantes com resposta sorológica - participantes sem* evidência de infecção até 1 mês após a Dose 2 - Subconjunto immunobridging - Fase 2/3 - Comparação de 5 a 11 anos de idade (ou seja, 5 a menos de 12 anos de idade) com 16 a 25 anos de idade na Fase 2/3 do Estudo 2 - População de imunogenicidade avaliável

		Comirnaty®		5 a <12 anos / 16 a 25 anos	
		Estudo 3 10 mcg/dose 5 a < 12 anos N ^a =264	Estudo 2 30 mcg/dose 16 a 25 anos N ^a =253		
Ensaio	Período de tempo ^b	n ^c (%) (IC de 95% ^d)	n ^c (%) (IC de 95% ^d)	Diferença % ^e (IC de 95% ^f)	Atendeu ao objetivo de immunobridging ^g (S/N)
Ensaio de neutralização SARS-CoV-2 - NT50 (título) ^h	1 mês após a Dose 2	262 (99,2) (97,3, 99,9)	251 (99,2) (97,2, 99,9)	0,0 (-2,0, 2,2)	Y

Abreviações: LLOQ = limite inferior de quantificação; NAAT = teste de amplificação do ácido nucleico; N ligante = ligação às nucleoproteínas da SARS-CoV-2; NT50 = título neutralizante a 50%; SARS-CoV-2 = coronavírus 2 da síndrome respiratória aguda grave.

Nota: A resposta serológica é definida como o alcance de um aumento ≥ 4 vezes em relação ao valor inicial (antes da Dose 1). Se a medição do valor for inferior à LLOQ, um resultado do teste pós-vacinação $\geq 4 \times$ LLOQ é considerado uma resposta sorológica.

* Foram incluídos na análise participantes que não tinham evidência sorológicas ou virológicas (até 1 mês após a coleta da amostra de sangue da Dose 2) de infecção prévia pelo SARS-CoV-2 [ou seja, anticorpos de ligação N (soro) negativos na Visita 1 e 1 mês após a Dose 2, SARS-CoV-2 não detectado por NAAT (esfregaço nasal) nas Visitas 1 e 2, e com NAAT (esfregaço nasal) negativo em qualquer visita não programada até 1 mês a após a coleta da amostra de sangue da Dose 2] e não tinha antecedentes médicos de COVID-19 incluídos na análise.

- N = número de participantes com resultados de doseamento válidos e determinados antes da vacinação e 1 mês após a Dose 2. Estes valores são os denominadores para os cálculos das porcentagens.
- Cronograma especificado pelo protocolo para a coleta de amostra de sangue.
- N = número de participantes com resposta sorológica para o doseamento especificado no tempo de dose/hora indicado.
- Intervalo de confiança (IC) bilateral exato com base no método de Clopper e Pearson.
- Diferença em proporções, expressa como uma porcentagem [Grupo 1 (5 a <12 anos de idade) - Grupo 2 (16 a 25 anos de idade)].
- IC bilateral, com base no método de Miettinen e Nurminen para a diferença nas proporções, expressa em porcentagem.
- Immunobridging é declarado se o limite inferior do IC de 95% bilateral para a diferença nas proporções for superior a -10,0%.
- O SARS-CoV-2 NT50 foi determinado utilizando o ensaio de microneutralização do vírus SARS-CoV-2 mNeonGreen. O ensaio utiliza um vírus de notificação fluorescente derivado da cepa USA_WA1/2020 e a neutralização do vírus é lida nas monocamadas de células Vero. A amostra NT50 é definida como a diluição sérica recíproca à qual 50% do vírus é neutralizado.



Eficácia e imunogenicidade em indivíduos de 6 meses a <5 anos de idade – curso primário de 3 doses

A eficácia em indivíduos de 6 meses a 4 anos de idade é baseada em uma comparação da eficácia contra o COVID-19 sintomático em comparação com o placebo e as respostas imunes nessa faixa etária a indivíduos de 16 a 25 anos de idade.

Eficácia em participantes de 6 meses a 4 anos de idade – após 3 doses

A análise de eficácia do Estudo 3 foi realizada na população combinada de participantes de 6 meses a 4 anos de idade com base em casos confirmados entre 873 participantes no grupo Comirnaty® e 381 participantes no grupo placebo (taxa de randomização 2:1) que receberam as 3 doses da intervenção do estudo durante o período de acompanhamento cego quando a variante Ômicron de SARS-CoV-2 (BA.2) era a variante predominante em circulação (data de corte de dados de 17 de junho de 2022).

A Tabela 29 apresenta as características demográficas específicas em participantes de 6 meses a 4 anos de idade que receberam 3 doses de Comirnaty® (3 mcg modRNA) ou placebo.

Tabela 29. Características demográficas – Participantes sem evidência de infecção antes de 7 dias após a Dose 3 – Período de acompanhamento cego – Fase 2/3 – 6 meses a 4 anos de idade – População de eficácia avaliável (Dose 3)

	Comirnaty® 3 mcg/Dose (N^a=873) n^b (%)	Placebo (N^a=381) n^b (%)
Sexo		
Masculino	427 (48,9)	173 (45,4)
Feminino	446 (51,1)	208 (54,6)
Raça		
Branco	666 (76,3)	296 (77,7)
Negro ou afro-americano	30 (3,4)	12 (3,1)
Índio americano ou nativo do Alasca	2 (0,2)	0
Asiático	87 (10,0)	38 (10,0)
Havaiano nativo ou outra Ilha do Pacífico	0	1 (0,3)
Outros ^c	88 (10,1)	34 (8,9)
Etnia		
Hispanico ou latino	98 (11,2)	27 (7,1)
Não hispanico ou latino	774 (88,7)	354 (92,9)
Não reportado	1 (0,1)	0
Comorbidades^d		
Sim	76 (8,7)	37 (9,7)
Não	797 (91,3)	344 (90,3)

Abreviações: MMWR = Relatório Semanal de Morbidade e Mortalidade; NAAT = ensaio de amplificação do ácido nucleico; ligação N = ligação nucleoproteica ao SARS-CoV-2; SARS-CoV-2 = síndrome respiratória aguda grave do coronavírus 2.

Nota: Foram incluídos na análise participantes que não tinham evidência sorológica ou virológica (antes de 7 dias após o recebimento da Dose 3) de infecção prévia pelo SARS-CoV-2 [ou seja, resultado de anticorpos com N ligante (soro) negativo nas visitas do estudo da Dose 1, 1 mês após a Dose 2 (se disponível), e Dose 3 (se disponível), SARS-CoV-2 não detectado por NAAT (esfregaço nasal) nas visitas do estudo da Dose 1, Dose 2 e Dose 3 e um resultado negativo de NAAT (esfregaço nasal) em qualquer visita não programada (antes de 7 dias após o recebimento da Dose 3)] e não tinham histórico médico de COVID-19.

- N = Número de participantes no grupo especificado, ou o total da amostra. Esse valor é o denominador para os cálculos de porcentagem.
- n = Número de participantes com a característica especificada.
- Inclui multirracial e não relatado.
- Número de participantes que têm 1 ou mais comorbidades que aumentam o risco de doença grave por COVID-19: definido como participantes que tiveram pelo menos 1 das comorbidades pré-especificadas com base no MMWR 69(32);1081-1088 e/ou obesidade (IMC $\geq 95^{\circ}$ percentil) para 2 a <5 anos.

Os resultados da eficácia da vacina após a Dose 3 em participantes de 6 meses a 4 anos de idade são apresentados na Tabela 30.

Tabela 30. Eficácia da vacina - Primeira ocorrência de COVID-19 a partir de 7 dias após a Dose 3 – Período de acompanhamento cego - Participantes sem evidência de infecção e participantes com ou sem evidência de infecção antes de 7 dias após a Dose 3 - Fase 2/3 - 6 meses a 4 anos de idade - População de eficácia avaliável (Dose 3)

Primeira ocorrência de COVID-19 a partir de 7 dias após a Dose 3 em participantes sem evidência de infecção prévia por SARS-CoV-2*			
Subgrupo	Comirnaty® 3 mcg/Dose N^a=873 Casos n1^b Tempo de vigilância^c (n2^d)	Placebo N^a=381 Casos n1^b Tempo de vigilância^c (n2^d)	Eficácia da vacina (%) (IC de 95%^e)
6 meses a 4 anos ^e	13 0,124 (794)	21 0,054 (351)	73,2 (43,8, 87,6)
2 a 4 anos	9 0,081 (498)	13 0,033 (204)	71,8 (28,6, 89,4)
6 meses a 23 meses	4 0,042 (296)	8 0,020 (147)	75,8 (9,7, 94,7)
Primeira ocorrência de COVID-19 a partir de 7 dias após a Dose 3 em participantes com ou sem evidência de infecção prévia por SARS-CoV-2			
Subgrupo	Comirnaty® 3 mcg/Dose N^a=1294 Casos n1^b Tempo de vigilância^c (n2^d)	Placebo N^a=612 Casos n1^b Tempo de vigilância^c (n2^d)	Eficácia da vacina (%) (IC de 95%^e)
6 meses a 4 anos ^e	14 0,149 (981)	23 0,067 (459)	72,5 (44,3, 86,9)
2 a 4 anos	10 0,100 (639)	15 0,044 (286)	70,7 (30,3, 88,2)
6 meses a 23 meses	4 0,048 (342)	8 0,023 (173)	76,2 (11,1, 94,8)

Abreviações: NAAT = ensaio de amplificação do ácido nucleico; ligação N = ligação nucleoproteica ao SARS-CoV-2; SARS-CoV-2 = síndrome respiratória aguda grave do coronavírus 2; EV = eficácia da vacina.

* Foram incluídos na análise participantes que não tinham evidência sorológica ou virológica (antes de 7 dias após o recebimento da Dose 3) de infecção prévia pelo SARS-CoV-2 [ou seja, resultado de anticorpos com N ligante (soro) negativo nas visitas da Dose 1, 1 mês após a Dose 2 (se disponível), Dose 3 (se disponível), SARS-CoV-2 não detectado por NAAT (esfregaço nasal) nas visitas do estudo da Dose 1, Dose 2 e Dose 3 e um resultado negativo de NAAT (esfregaço nasal) em qualquer visita não programada antes de 7 dias após o recebimento da Dose 3] e não tinham histórico médico de COVID-19.

- N = número de participantes no grupo especificado.
- n1 = número de participantes que correspondem à definição do desfecho de avaliação.
- Tempo total de vigilância em 1.000 pessoa-anos para o desfecho de avaliação especificado em todos os participantes dentro de cada grupo sob risco para o desfecho de avaliação. O período de tempo para número acumulado de casos de COVID-19 corresponde a 7 dias após a Dose 3 até ao final do período de vigilância.
- n2 = Número de participantes sob risco para o desfecho de avaliação.
- O intervalo de confiança (IC) bilateral de 95% para a EV é determinado com base no método de Clopper e Pearson ajustado para o tempo de vigilância.

A análise de casos de COVID-19 que excluíram aqueles envolvendo coinfeção com outros patógenos respiratórios não teve impacto significativo na eficácia estimada da vacina nessa população.

Entre os participantes de 2 a 4 anos de idade, os critérios graves de COVID-19 (conforme descrito no protocolo, com base na definição do FDA e modificado para crianças) foram cumpridos em 9 casos (6 Comirnaty® e 3 placebo), dos quais 5 dos 6 casos no grupo Comirnaty® atenderam a um único critério de aumento da frequência



cardíaca ou respiratória e os 3 casos no grupo placebo atenderam a um único critério de aumento da frequência cardíaca ou diminuição da saturação periférica de oxigênio. Nenhum dos casos acumulados preencheu os critérios para síndrome inflamatória multissistêmica em crianças (MIS-C).

Entre os participantes de 6 meses a 23 meses de idade, os critérios graves de COVID-19 foram cumpridos para 3 casos (2 Comirnaty® e 1 placebo), dos quais 1 dos 2 casos no grupo Comirnaty® atendeu a um único critério de aumento da frequência cardíaca (152 bpm) e 1 caso no grupo placebo atendeu a um único critério de aumento da frequência cardíaca (172 bpm). Nenhum dos casos acumulados atendeu aos critérios para MIS-C.

Imunogenicidade em participantes de 2 a 4 anos de idade - após 3 doses

As análises de imunogenicidade foram realizadas no subconjunto de *immunobridging* de 143 participantes do Estudo 3 de 2 a 4 anos de idade sem evidência de infecção até 1 mês após a Dose 3 com base em uma data de corte de dados de 29 de abril de 2022.

A Tabela 31 apresenta as características demográficas específicas na população de imunogenicidade avaliável estudada.

Tabela 31. Características Demográficas – Subconjunto de *immunobridging* – Participantes de 2 a 4 anos de idade (Estudo 3) e Participantes de 16 a 25 anos (Estudo 2) – Sem evidência de infecção - População de imunogenicidade avaliável

	Comirnaty® 3 mcg/Dose 2 a 4 anos de idade (N^a=143) n^b (%)	Comirnaty® 30 mcg/Dose 16 a 25 anos de idade (N^a=170) n^b (%)
Sexo		
Masculino	63 (44,1)	79 (46,5)
Feminino	80 (55,9)	91 (53,5)
Idade na vacinação (anos)		
Média (DP)	2,7 (0,76)	21,2 (2,95)
Mediana	3,0	2,0
Mín, máx	(2, 4)	(16, 25)
Raça		
Branco	99 (69,2)	130 (76,5)
Negro ou afro-americano	8 (5,6)	15 (8,8)
Índio americano ou nativo do Alasca	0	3 (1,8)
Asiático	16 (11,2)	13 (7,6)
Havaiano Nativo ou outra Ilha do Pacífico	0	1 (0,6)
Outros ^c	20 (14,0)	8 (4,7)
Etnia		
Hispanico ou latino	16 (11,2)	51 (30,0)
Não hispanico ou latino	126 (88,1)	119 (70,0)
Não reportado	1 (0,7)	0

Nota: Foram incluídos na análise participantes que não tinham evidência sorológica ou virológica (até 1 mês após a coleta de amostra de sangue da Dose 2) de infecção prévia pelo SARS-CoV-2 [ou seja, anticorpos com N ligante (soro) negativos antes da Dose 1 e 1 mês após a Dose 2, SARS-CoV-2 não detectado por NAAT (esfregaço nasal) antes da Dose 1 e antes da Dose 2 e NAAT (esfregaço nasal) negativo em qualquer visita não programada até 1 mês após a coleta de amostra de sangue da Dose 2) e não tinham histórico médico de COVID-19.

- N = Número de participantes no grupo especificado, ou a amostra total. Esse valor é o denominador para os cálculos de porcentagem.
- n = Número de participantes com a característica especificada.
- Inclui multirracial e não relatado.

O NT50 de SARS-CoV-2 foram comparados entre um subconjunto de imunogenicidade de participantes da Fase 2/3 com 2 a 4 anos de idade do Estudo 3 em 1 mês após o curso primário de 3 doses e um subconjunto selecionado aleatoriamente do Estudo 2 (Fase 2/3) participantes de 16 a 25 anos de idade 1 mês após o curso primário de 2

does, usando um ensaio de microneutralização contra a cepa de referência (USA_WA1/2020). As análises primárias de *immunobridging* compararam os títulos médios geométricos (usando um GMR) e as taxas de resposta sorológica (definidas como atingir pelo menos 4 vezes o aumento de SARS-CoV-2 NT50 de antes da Dose 1) na população de imunogenicidade avaliável de participantes sem evidência de infecção prévia por SARS-CoV-2 até 1 mês após a Dose 3 em participantes de 2 a 4 anos de idade e até 1 mês após a Dose 2 em participantes de 16 a 25 anos de idade. Os critérios de *immunobridging* pré-especificados foram atendidos tanto para GMR quanto para a diferença da resposta sorológica (Tabela 32 e Tabela 33, respectivamente).

Tabela 32. GMTs do SARS-CoV-2 (NT50) em 1 mês após o curso de vacinação - Subconjunto de *immunobridging* - Participantes de 2 a 4 anos de idade (Estudo 3) 1 mês após a Dose 3 e participantes de 16 a 25 anos de idade (Estudo 2) 1 mês após a Dose 2 - sem evidência de infecção por SARS-CoV-2 - População de imunogenicidade avaliável

	Comirnaty®		GMR (IC 95%) (2 a 4 anos de idade/16 a 25 anos de idade) ^{c,d}
	3 mcg/Dose 2 a 4 anos de idade (1 mês após a Dose 3) n ^a =143	30 mcg/Dose 16 a 25 anos de idade (1 mês após a Dose 2) n ^a =170	
Ensaio	GMT ^b (IC 95% ^b)	GMT ^b (IC 95% ^b)	
Ensaio de neutralização de SARS-CoV-2 - NT50 (título) ^e	1535,2 (1388,2, 1697,8)	1180,0 (1066,6, 1305,4)	1,30 (1,13, 1,50)

Abreviações: IC = intervalo de confiança; GMR = taxa média geométrica; GMT = título de média geométrica; LLOQ = limite inferior de quantificação; NAAT = ensaio de amplificação do ácido nucleico; NT50 = título neutralizante a 50%; SARS-CoV-2 = síndrome respiratória aguda grave do coronavírus 2.

Nota: Foram incluídos na análise participantes que não tinham evidência sorológica ou virológica [(até 1 mês após a Dose 2 (Estudo 2) ou 1 mês após a coleta de amostra de sangue da Dose 3 (Estudo 3))] de infecção prévia pelo SARS-CoV-2 [ou seja, anticorpos com N ligante (soro) negativos na Dose 1, Dose 3 (Estudo 3) e 1 mês após a Dose 2 (Estudo 2) ou 1 mês após a Dose 3 (Estudo 3), SARS-CoV-2 não detectado por NAAT (esfregaço nasal) nas visitas dos estudos de Dose 1, Dose 2 e Dose 3 (Estudo 3) e NAAT (esfregaço nasal) negativo em qualquer visita não programada até 1 mês após a Dose 2 (Estudo 2) ou 1 mês após a coleta de amostra de sangue da Dose 3 (Estudo 3) e não tinham histórico médico de COVID-19.

- n = Número de participantes com resultados de ensaio válidos e determinados para o ensaio especificado no momento determinado de dose/amostragem.
- Os GMTs e os ICs bilaterais de 95% foram calculados pela exponenciação do logaritmo médio dos títulos e os ICs correspondentes (com base na distribuição do Student t). Os resultados do ensaio abaixo do LLOQ foram definidos para $0,5 \times \text{LLOQ}$.
- As GMRs e os ICs bilaterais de 95% foram calculados pela exponenciação das diferenças médias nos logaritmos dos títulos (2 a 4 anos de idade menos 16 a 25 anos de idade) e as ICs correspondentes (com base na distribuição do Student t).
- O *immunobridging* é declarado se o limite inferior do IC de 95% bilateral para a razão GMR for maior que 0,67 e a estimativa pontual do GMR for $\geq 0,8$.
- O SARS-CoV-2 NT50 foi determinado utilizando o ensaio de microneutralização do vírus SARS-CoV-2 mNeonGreen. O ensaio utiliza um vírus de notificação fluorescente derivado da cepa USA_WA1/2020 e a neutralização do vírus é lida em monocamadas de células Vero. A amostra NT50 é definida como a diluição sérica recíproca na qual 50% do vírus é neutralizado.

Tabela 33. Diferença nas porcentagens de participantes com resposta sorológica em 1 mês após o curso de vacinação – Subconjunto de *immunobridging* – Participantes de 2 a 4 anos de idade (Estudo 3) 1 mês após a Dose 3 e participantes de 16 a 25 anos de idade (Estudo 2) 1 mês após a Dose 2 sem evidência de infecção – População de imunogenicidade avaliável

	Comirnaty®		Diferença nas taxas de resposta sorológica % ^d (IC 95% ^e) (2 a 4 anos de idade menos 16 a 25 anos de idade) ^f
	3 mcg/Dose 2 a 4 anos de idade (1 mês após a Dose 3) N ^a =141	30 mcg/Dose 16 a 25 anos de idade (1 mês após a Dose 2) N ^a =170	
Ensaio	n ^b (%) (IC 95% ^c)	n ^b (%) (IC 95% ^c)	
Ensaio de neutralização de SARS-CoV-2 - NT50 (título) ^g	141 (100,0) (97,4, 100,0)	168 (98,8) (95,8, 99,9)	1,2 (-1,5, 4,2)

Abreviações: LLOQ = limite inferior de quantificação; NAAT = ensaio de amplificação do ácido nucleico; Ligação N = ligação nucleoproteica ao SARS-CoV-2; NT50 = título neutralizante a 50%; SARS-CoV-2 = síndrome respiratória aguda grave do coronavírus 2.

Nota: A resposta sorológica é definida como o alcance de um aumento ≥ 4 vezes em relação ao valor inicial (antes da Dose 1). Se a medição do valor inicial for inferior à LLOQ, um resultado do teste pós-vacinação $\geq 4 \times$ LLOQ é considerado uma resposta sorológica.

Nota: Foram incluídos na análise participantes que não tinham evidência sorológica ou virológica [(até 1 mês após a Dose 2 (Estudo 2) ou 1 mês após a coleta de amostra de sangue da Dose 3 (Estudo 3)] de infecção prévia pelo SARS-CoV-2 [ou seja, anticorpos com N ligante (soro) negativos antes da Dose 1, antes da Dose 3 (Estudo 3) e 1 mês após a Dose 2 (Estudo 2) ou 1 mês após a Dose 3 (Estudo 3), SARS-CoV-2 não detectado por NAAT (esfregaço nasal) nas visitas dos estudos antes da Dose 1, antes da Dose 2 e antes da Dose 3 (Estudo 3) e NAAT (esfregaço nasal) negativo em qualquer visita não programada até 1 mês após a Dose 2 (Estudo 2) ou 1 mês após a coleta de amostra de sangue da Dose 3 (Estudo 3) e não tinham histórico médico de COVID-19.

- N = Número de participantes com resultados de ensaio válidos e determinados antes da vacinação e 1 mês após a Dose 2. Esses valores são os denominadores para os cálculos de porcentagem.
- n = Número de participantes com resposta sorológica para o determinado ensaio na determinada dose/momento de amostragem.
- IC bilateral exato com base no método Clopper e Pearson.
- Diferença de proporções, expressa em porcentagem (2 a 4 anos de idade menos 16 a 25 anos de idade).
- IC bilateral, com base no método de Miettinen e Nurminen para a diferença nas proporções, expressa em porcentagem.
- O *immunobridging* é declarado se o limite inferior do IC bilateral de 95% para a diferença nas proporções for maior que -10,0%, desde que os critérios de *immunobridging* com base no GMR tenham sido atendidos.
- O SARS-CoV-2 NT50 foi determinado utilizando o ensaio de microneutralização do vírus SARS-CoV-2 mNeonGreen. O ensaio utiliza um vírus de notificação fluorescente derivado da cepa USA_WA1/2020 e a neutralização do vírus é lida em monocamadas de células Vero. A amostra NT50 é definida como a diluição sérica recíproca na qual 50% do vírus é neutralizado.

Usando um ensaio de teste de neutralização de redução de foco de fluorescência não validado contra a variante Ômicron de SARS-CoV-2 (BA.1), o NT50 GMT em 1 mês após a Dose 3 entre um subconjunto de 34 participantes do estudo sem evidência prévia de SARS-CoV-2 (82,5 [IC bilateral 95%: 55,4, 122,9]) foi aumentado em comparação com o NT50 GMT antes da Dose 3 (14,0 [IC bilateral 95%: 10,6, 18,5]).

Uma análise descritiva de imunogenicidade adicional foi realizada para participantes de 2 a 4 anos de idade que receberam um curso de 3 doses de Comirnaty® no Estudo 3 (Fase 2/3), em comparação com um subconjunto de participantes de 18 a 50 anos de idade no Estudo C4591017 (Fase 3) que recebeu um curso primário de 2 doses seguido por uma dose de reforço de Comirnaty® 30 mcg. O grupo comparador (participantes de 18 a 50 anos de idade) nesta análise teve um intervalo semelhante entre a Dose 2 e a Dose 3 de Comirnaty® (mediana de 13,0 semanas) como os participantes de 2 a 4 anos de idade (mediana de 10,6 semanas). Entre 34 participantes de 2 a 4 anos de idade sem evidência de infecção prévia por SARS-CoV-2 que receberam 3 doses de Comirnaty® 3 mcg, os GMTs neutralizantes foram 114,3 em 1 mês após a Dose 3. Entre 27 participantes de 18 a 50 anos de idade sem evidência de infecção prévia por SARS-CoV-2 que receberam 3 doses de Comirnaty® 30 mcg, GMTs neutralizantes Ômicron foram 164,2 em 1 mês após a Dose 3.

Imunogenicidade em participantes de 6 a 23 meses de idade - após 3 doses



As análises de imunogenicidade foram realizadas no subconjunto de *immunobridging* de 82 participantes do Estudo 3 de 6 a 23 meses de idade sem evidência de infecção até 1 mês após a Dose 3 com base em uma data de corte de dados de 29 de abril de 2022.

A Tabela 34 apresenta as características demográficas específicas na população de imunogenicidade avaliável estudada.

Tabela 34. Características demográficas – Subconjunto de *immunobridging* – Participantes de 6 a 23 meses de idade (Estudo 3) e participantes de 16 a 25 anos (Estudo 2) – Sem evidência de infecção – População de imunogenicidade avaliável

	Comirnaty® 3 mcg/Dose 6 a 23 meses de idade (N^a=82) n^b (%)	Comirnaty® 30 mcg/Dose 16 a 25 anos de idade (N^a=170) n^b (%)
Sexo		
Masculino	51 (62,2)	79 (46,5)
Feminino	31 (37,8)	91 (53,5)
Idade na vacinação (anos)		
Média (SD)	15,7 (4,84)	21,2 (2,95)
Mediana	16,0	2,0
Mín, máx	(6, 23)	(16, 25)
Raça		
Branco	59 (72,0)	130 (76,5)
Negro ou afro-americano	1 (1,2)	15 (8,8)
Índio americano ou nativo do Alasca	1 (1,2)	3 (1,8)
Asiático	11 (13,4)	13 (7,6)
Havaiano Nativo ou outra Ilha do Pacífico	0	1 (0,6)
Outros ^c	10 (12,2)	8 (4,7)
Etnia		
Hispânico ou latino	13 (15,9)	51 (30,0)
Não hispânico ou latino	69 (84,1)	119 (70,0)

Nota: Foram incluídos na análise participantes que não tinham evidência sorológica ou virológica (até 1 mês após a coleta de amostra de sangue da Dose 2) de infecção prévia pelo SARS-CoV-2 [ou seja, anticorpos com N ligante (soro) negativos antes da Dose 1 e 1 mês após a Dose 2, SARS-CoV-2 não detectado por NAAT (esfregaço nasal) antes da Dose 1 e antes da Dose 2 e NAAT (esfregaço nasal) negativo em qualquer visita não programada até 1 mês após a coleta de amostra de sangue da Dose 2) e não tinham histórico médico de COVID-19.

a. N = Número de participantes no grupo especificado, ou a amostra total. Esse valor é o denominador para os cálculos de porcentagem.

b. n = Número de participantes com a característica especificada.

c. Inclui multirracial e não relatado.

O NT50 de SARS-CoV-2 1 mês após o curso de vacinação foram comparados entre um subconjunto de imunogenicidade de participantes da Fase 2/3 com 6 a 23 meses de idade do Estudo 3 e um subconjunto selecionado aleatoriamente do Estudo 2 (Fase 2/3) participantes com 16 a 25 anos de idade, usando um ensaio de microneutralização contra a cepa de referência (USA_WA1/2020). As análises primárias de *immunobridging* compararam os títulos médios geométricos (usando um GMR) e as taxas de resposta sorológica (definidas como atingir pelo menos 4 vezes o aumento de SARS-CoV-2 NT50 antes da Dose 1) na população de imunogenicidade avaliável de participantes sem evidência de infecção prévia por SARS-CoV-2 até 1 mês após a Dose 3 em participantes de 6 a 23 meses de idade e até 1 mês após a Dose 2 em participantes de 16 a 25 anos de idade. Os critérios de *immunobridging* pré-especificados foram alcançados tanto para o GMR quanto para a diferença de resposta sorológica (Tabela 35 e Tabela 36, respectivamente).

Tabela 35. GMTs SARS-CoV-2 (NT50) em 1 mês após o curso de vacinação - subconjunto de *immunobridging* - Participantes de 6 a 23 meses de idade (Estudo 3) 1 mês após a Dose 3 e participantes com 16 anos a 25 anos de idade (Estudo 2) 1 mês após a Dose 2 - Sem evidência de SARS -CoV-2 - População de imunogenicidade avaliável

	Comirnaty®		GMR (IC 95%) (6 a 23 meses de idade/16 a 25 anos de idade) ^{c,d}
	3 mcg/Dose 6 a 23 meses de idade (1 mês após a dose 3) n ^a =82	30 mcg/Dose 16 a 25 anos de idade (1 mês após a dose 2) n ^a =170	
Ensaio	GMT ^b (IC 95% ^b)	GMT ^b (IC 95% ^b)	
Ensaio de neutralização de SARS-CoV-2 - NT50 (título) ^e	1406,5 (1211,3, 1633,1)	1180,0 (1066,6, 1305,4)	1,19 (1,00, 1,42)

Abreviações: IC = intervalo de confiança; GMR = razão média geométrica; GMT = título de média geométrica; LLOQ = limite inferior de quantificação; NAAT = ensaio de amplificação de ácido nucleico; NT50 = título neutralizante a 50%; SARS-CoV-2 = síndrome respiratória aguda grave do coronavírus 2.

Nota: Foram incluídos na análise participantes que não tinham evidência sorológica ou virológica [(até 1 mês após a Dose 2 (Estudo 2) ou 1 mês após a coleta de amostra de sangue da Dose 3 (Estudo 3))] de infecção prévia pelo SARS-CoV-2 [ou seja, anticorpos com N ligante (soro) negativos na Dose 1, Dose 3 (Estudo 3) e 1 mês após a Dose 2 (Estudo 2) ou 1 mês após a Dose 3 (Estudo 3), SARS-CoV-2 não detectado por NAAT (esfregaço nasal) nas visitas dos estudos de Dose 1, Dose 2 e Dose 3 (Estudo 3) e NAAT (esfregaço nasal) negativo em qualquer visita não programada até 1 mês após a Dose 2 (Estudo 2) ou 1 mês após a coleta de amostra de sangue da Dose 3 (Estudo 3) e não tinham histórico médico de COVID-19.

- n = Número de participantes com resultados de ensaio válidos e determinados para o ensaio especificado no momento determinado de dose/amostragem.
- Os GMTs e os ICs bilaterais de 95% foram calculados pela exponenciação do logaritmo médio dos títulos e os ICs correspondentes (com base na distribuição do Student t). Os resultados do ensaio abaixo do LLOQ foram definidos para $0,5 \times \text{LLOQ}$.
- As GMRs e os ICs bilaterais de 95% foram calculados pela exponenciação das diferenças médias nos logaritmos dos títulos (6 a 23 meses de idade menos 16 a 25 anos de idade) e as ICs correspondentes (com base na distribuição do Student t).
- O *immunobridging* é declarado se o limite inferior do IC de 95% bilateral para a razão GMR for maior que 0,67 e a estimativa pontual do GMR for $\geq 0,8$.
- O SARS-CoV-2 NT50 foi determinado utilizando o ensaio de microneutralização do vírus SARS-CoV-2 mNeonGreen. O ensaio utiliza um vírus de notificação fluorescente derivado da cepa USA_WA1/2020 e a neutralização do vírus é lida em monocamadas de células Vero. A amostra NT50 é definida como a diluição sérica recíproca na qual 50% do vírus é neutralizado.

Tabela 36. Diferença nas porcentagens de participantes com resposta sorológica em 1 mês após o curso de vacinação – Subconjunto de *immunobridging* – Participantes de 6 a 23 meses de idade (Estudo 3) 1 mês após a Dose 3 e participantes de 16 a 25 anos de idade (Estudo 2) a 1 mês após a Dose 2 sem evidência de infecção – População de imunogenicidade avaliável

	Comirnaty®		Diferença nas taxas de sororesposta % ^d (IC 95% ^e) (6 a 23 meses de idade menos 16 a 25 anos de idade) ^f
	3 mcg/Dose 6 a 23 meses de idade (1 mês após a Dose 3) N ^a =80	30 mcg/Dose 16 a 25 anos de idade (1 mês após a Dose 2) N ^a =170	
Ensaio	n ^b (%) (IC 95% ^c)	n ^b (%) (IC 95% ^c)	
Ensaio de neutralização de SARS-CoV-2 - NT50 (título) ^g	80 (100,0) (95,5, 100,0)	168 (98,8) (95,8, 99,9)	1,2 (-3,4, 4,2,)

Abreviações: LLOQ = limite inferior de quantificação; NAAT = ensaio de amplificação do ácido nucleico; Ligação N = ligação nucleoproteica ao SARS-CoV-2; NT50 = título neutralizante a 50%; SARS-CoV-2 = síndrome respiratória aguda grave do coronavírus 2.

Nota: A resposta sorológica é definida como o alcance de um aumento ≥ 4 vezes em relação ao valor inicial (antes da Dose 1). Se a medição do valor inicial for inferior à LLOQ, um resultado do teste pós-vacinação $\geq 4 \times \text{LLOQ}$ é considerado uma resposta sorológica.

Nota: Foram incluídos na análise participantes que não tinham evidência sorológica ou virológica [(até 1 mês após a Dose 2 (Estudo 2) ou 1 mês após a coleta de amostra de sangue da Dose 3 (Estudo 3)] de infecção prévia pelo SARS-CoV-2 [ou seja, anticorpos com N ligante (soro) negativos antes da Dose 1, da Dose 3 (Estudo 3) e 1 mês após a Dose 2 (Estudo 2) ou 1 mês após a Dose 3 (Estudo 3), SARS-CoV-2 não detectado por NAAT (esfregaço nasal) nas visitas dos estudos antes da Dose 1, antes da Dose 2 e antes da Dose 3 (Estudo 3) e NAAT (esfregaço nasal) negativo em qualquer visita não programada até 1 mês após a Dose 2 (Estudo 2) ou 1 mês após a coleta de amostra de sangue da Dose 3 (Estudo 3) e não tinham histórico médico de COVID-19.

- a. N = Número de participantes com resultados de ensaio válidos e determinados antes da vacinação e 1 mês após a Dose 2. Esses valores são os denominadores para os cálculos de porcentagem.
- b. n = Número de participantes com resposta sorológica para o determinado ensaio na determinada dose/momento de amostragem.
- c. IC bilateral exato com base no método Clopper e Pearson.
- d. Diferença de proporções, expressa em porcentagem (6 a 23 meses de idade menos 16 a 25 anos de idade).
- e. IC bilateral, com base no método de Miettinen e Nurminen para a diferença nas proporções, expressa em porcentagem.
- f. O *immunobridging* é declarado se o limite inferior do IC bilateral de 95% para a diferença nas proporções for maior que -10,0%, desde que os critérios de *immunobridging* com base no GMR tenham sido atendidos.
- g. O SARS-CoV-2 NT50 foi determinado utilizando o ensaio de microneutralização do vírus SARS-CoV-2 mNeonGreen. O ensaio utiliza um vírus de notificação fluorescente derivado da cepa USA_WA1/2020 e a neutralização do vírus é lida em monocamadas de células Vero. A amostra NT50 é definida como a diluição sérica recíproca na qual 50% do vírus é neutralizado.

Usando um ensaio de teste de neutralização de redução de foco de fluorescência não validado contra a variante Ômicron de SARS-CoV-2 (BA.1), o NT50 GMT em 1 mês após a Dose 3 entre um subconjunto de 32 participantes do estudo sem evidência prévia de SARS-CoV-2 (127,5 [IC 95% bilateral: 90,2, 180,1]) foi aumentado em comparação com o NT50 GMT antes da Dose 3 (16,3 [IC 95% bilateral: 12,8, 20,8]).

Uma análise descritiva de imunogenicidade adicional foi realizada para participantes de 6 a 23 meses de idade que receberam um curso de 3 doses de Comirnaty® no Estudo 3 (Fase 2/3), em comparação com um subconjunto de participantes de 18 a 50 anos de idade no Estudo de Fase 3 C4591017 que recebeu um curso primário de 2 doses seguido por uma dose de reforço de Comirnaty® 30 mcg. O grupo comparador (participantes de 18 a 50 anos de idade) nesta análise teve um intervalo semelhante entre a Dose 2 e a Dose 3 de Comirnaty® (mediana de 13,0 semanas) como os participantes de 6 a 23 meses de idade (mediana de 12,9 semanas). Entre 32 participantes de 6 a 23 meses de idade sem evidência de infecção prévia por SARS-CoV-2 que receberam 3 doses de Comirnaty® 3 mcg, os GMTs neutralizantes Ômicron foram 128,8 em 1 mês após a Dose 3. Entre 27 participantes de 18 a 50 anos de idade sem evidência de infecção anterior por SARS-CoV-2 que receberam 3 doses de Comirnaty® 30 mcg, os GMTs neutralizantes Ômicron foram 164,2 em 1 mês após a Dose 3.

Imunogenicidade em crianças de 5 a 11 anos de idade (ou seja, 5 a menos de 12 anos de idade) – após dose de reforço

A eficácia de uma dose de reforço do Comirnaty® baseou-se em uma avaliação do NT50 em relação à cepa de referência do SARS-CoV-2 (USA_WA1/2020). Análises de NT50 1 mês após a dose de reforço em comparação com antes da dose de reforço (Dose 3) demonstraram um aumento substancial de GMT em indivíduos de 5 a 11 anos de idade (ou seja, 5 a menos de 12 anos de idade) que não tinham evidências sorológicas ou virológicas da infecção anterior pelo SARS-CoV-2 até 1 mês após a dose de reforço. Esta análise está resumida na Tabela 37.

Tabela 37. Resumo dos Títulos Médios Geométricos – NT50 – Participantes Sem Evidência de Infecção – Fase 2/3 – Conjunto de Imunogenicidade – 5 a 11 anos de idade (ou seja, 5 a menos de 12 anos de idade) – População de Imunogenicidade Avaliável

		10 mcg de Comirnaty®/Dose					
		Conjunto de 3 doses		Conjunto de 2 doses		Total	
Análise	Dose/ Ponto de tempo de amostragem ^a	n ^b	GMT ^c (IC de 95% ^c)	n ^b	GMT ^c (IC de 95% ^c)	n ^b	GMT ^c (IC de 95% ^c)
Ensaio de neutralização SARS-CoV-2 - NT50 (título)	Prevax de 1 mês	79	20,5 (20,5, 20,5)	67	20,5 (20,5, 20,5)	146	20,5 (20,5, 20,5)
	1 mês após a Dose 2	29	1659,4 (1385,1, 1988,0)	67	1110,7 (965,3, 1278,1)	96	1253,9 (1116,0, 1408,9)
	3 meses Prevax	67	271,0 (229,1, 320,6)	-	-	67	271,0 (229,1, 320,6)
	1 mês após a Dose 3	67	2720,9 (2280,1, 3247,0)	-	-	67	2720,9 (2280,1, 3247,0)

Abreviações: IC = intervalo de confiança; GMT = título médio geométrico; LLOQ = menor limite de quantificação; NAAT = teste de amplificação de ácido nucleico; N ligante = ligação às nucleoproteínas de SARS-CoV-2; NT50 = título neutralizante a 50%; Prevax = antes da vacinação; SARS-CoV-2 = coronavírus 2 da síndrome respiratória aguda grave.

Nota: O conjunto de imunogenicidade de três doses incluiu os primeiros 130 participantes que receberam a Dose 3 e completaram 1 mês após a visita da Dose 3 antes de 15 de março de 2022. Desses, 30 tinham coleta de amostras de sangue 1 mês após a Dose 2. O conjunto de imunogenicidade de duas doses incluiu um extra de 67 participantes selecionados aleatoriamente a partir da população de imunogenicidade avaliável da Dose 2 e sem evidência de infecção até 1 mês após o subconjunto da Dose 2 usado para análise de imunobridging de 2 doses. Nota: Os participantes incluídos nesta análise não apresentaram evidência sorológica ou virológica da infecção anterior pelo SARS-CoV-2 até 1 mês após a Dose 2 (para ponto de tempo de 1 mês após a Dose 2) ou 1 mês após a Dose 3 (para ponto de tempo antes da Dose 3 e 1 mês após a Dose 3) estudo da coleta de amostras de sangue. Não ter evidência de infecção anterior por SARS-CoV-2 até 1 mês após a Dose 2 foi definido como tendo um resultado negativo de anticorpo N ligante (soro) nas visitas do estudo da Dose 1 e 1 mês após a Dose 2; um resultado negativo de NAAT (esfregaço nasal) nas visitas do estudo de Dose 1 e Dose 2 e qualquer visita não agendada antes da coleta de amostra de sangue 1 mês após a Dose 2; e sem histórico médico de COVID-19. Não ter evidência de infecção anterior por SARS-CoV-2 até 1 mês após a Dose 3 foi definida como tendo um resultado negativo de anticorpo N ligante (soro) nas visitas do estudo da Dose 1, 1 mês após a Dose 2 (se disponível), Dose 3 e 1 mês após a Dose 3; um resultado negativo de NAAT (esfregaço nasal) nas visitas do estudo da Dose 1, Dose 2 e Dose 3 e qualquer visita não agendada antes da coleta de amostra de sangue 1 mês após a Dose 3; e sem histórico médico de COVID-19.

- Tempo especificado pelo protocolo para coleta de amostras de sangue.
- n = Número de participantes com resultados de ensaio válidos e determinantes para o ensaio especificado no determinado ponto de tempo de dose/amostragem.
- Os GMTs e os ICs bilaterais de 95% foram calculados pela exponenciação do logaritmo médio dos títulos e os ICs correspondentes (com base na distribuição do Student t). Os resultados do ensaio abaixo do LLOQ foram definidos para $0,5 \times \text{LLOQ}$.

Imunogenicidade em crianças de 5 a 11 anos de idade (ou seja, 5 a menos de 12 anos de idade) na variante Ômicron – após a dose de reforço

Os GMTs neutralizantes contra a variante Ômicron e a cepa de referência foram substancialmente aumentados após a vacinação de reforço em comparação com a série primária de 2 doses. Em 1 mês após a Dose 2, os GMTs neutralizantes observados para a variante Ômicron e a cepa de referência foram 27,6 e 323,8, respectivamente. Em 1 mês após a Dose 3, os GMTs neutralizantes observados para a variante Ômicron e a cepa de referência foram 614,4 e 1702,8, respectivamente (ver Tabela 38).

Para a variante Ômicron, os títulos neutralizantes após a vacinação de reforço (1 mês após a Dose 3) aumentaram 22 vezes em relação à da série primária de 2 doses (1 mês após a Dose 2). Para a cepa de referência, o aumento após o reforço em relação à série primária foi de 5,3 vezes.

Tabela 38. Resumo dos Títulos Médios Geométricos – Subconjunto de Neutralização de Ômicron – Participantes Sem Evidência de Infecção – Fase 2/3 – Conjunto de Imunogenicidade – 5 a 11 anos de idade (ou seja, 5 a menos de 12 anos de idade) – População de Imunogenicidade Avaliável

		10 mcg de Comirnaty®/Dose	
		Grupo de Vacinas (como Randomizado)	
Análise	Ponto de tempo ^b	n ^b	GMT ^c (IC de 95%)
SARS-COV-2 FFRNT- cepa B.1.1.529 (Ômicron) - NT50 (título)	1 mês após a Dose 2	29	27,6 (22,1, 34,5)
	1 mês após a Dose 3	17	614,4 (410,7, 919,2)
SARS-CoV-2 FFRNT- cepa de referência - NT50 (título)	1 mês após a Dose 2	29	323,8 (267,5, 392,1)
	1 mês após a Dose 3	17	1702,8 (1282,6, 2260,7)

Abreviações: IC = intervalo de confiança; FFRNT = teste de neutralização de redução de foco de fluorescência; GMT = título médio geométrico; LLOQ = menor limite de quantificação; NAAT = teste de amplificação de ácido nucleico; N ligante = ligação às nucleoproteínas de SARS-CoV-2; NT50 = título neutralizante a 50%; SARS-CoV-2 = coronavírus 2 da síndrome respiratória aguda grave.

Nota: Os participantes incluídos nesta análise não apresentaram evidência sorológica ou virológica da infecção anterior pelo SARS-CoV-2 até 1 mês após a Dose 2 (para ponto de tempo de 1 mês após a Dose 2) ou 1 mês após a Dose 3 (para ponto de tempo de 1 mês após a Dose 3) estudo da coleta de amostras de sangue. Não ter evidência de infecção anterior por SARS-CoV-2 até 1 mês após a Dose 2 foi definido como tendo um resultado negativo de anticorpo N ligante (soro) nas visitas do estudo da Dose 1 e 1 mês após a Dose 2; um resultado negativo de NAAT (esfregaço nasal) nas visitas do estudo de Dose 1 e Dose 2 e qualquer visita não agendada antes da coleta de amostra de sangue 1 mês após a Dose 2; e sem histórico médico de COVID-19. Não ter evidência de infecção anterior por SARS-CoV-2 até 1 mês após a Dose 3 foi definida como tendo um resultado negativo de anticorpo N ligante (soro) nas visitas do estudo da Dose 1, 1 mês após a Dose 2 (se disponível), Dose 3 e 1 mês após a Dose 3; um resultado negativo de NAAT (esfregaço nasal) nas visitas do estudo da Dose 1, Dose 2 e Dose 3 e qualquer visita não agendada antes da coleta de amostra de sangue 1 mês após a Dose 3; e sem histórico médico de COVID-19.

- Tempo especificado pelo protocolo para coleta de amostras de sangue.
- n = Número de participantes com resultados de ensaio válidos e determinantes para o ensaio especificado no determinado ponto de tempo de dose/amostragem.
- Os GMTs e os ICs bilaterais de 95% foram calculados pela exponenciação do logaritmo médio dos títulos e os ICs correspondentes (com base na distribuição do Student t). Os resultados do ensaio abaixo do LLOQ foram definidos para $0,5 \times \text{LLOQ}$.

Imunogenicidade em mulheres grávidas e bebês nascidos de participantes mães - após 2 doses com Comirnaty®

O Estudo 9 foi um estudo multinacional de Fase 2/3, controlado por placebo, com observador cego, que incluiu mulheres grávidas de 18 anos de idade ou mais para receber 2 doses de Comirnaty® (n=173) ou placebo (n=173). Mulheres grávidas receberam a Dose 1 de Comirnaty® em 24 a 34 semanas de gestação e a maioria (90,2%) recebeu a segunda dose 19 a 23 dias após a Dose 1.

Foi realizada uma análise de imunogenicidade descritiva em mulheres grávidas que receberam Comirnaty® no Estudo 9, em comparação com um subconjunto comparador de mulheres não gestantes do Estudo 2 avaliando a proporção da GMT neutralizante (GMR) 1 mês após a Dose 2.

A população com imunogenicidade avaliável que recebeu Comirnaty® no grupo de participantes mães no Estudo 9 (n=111) e em participantes não grávidas no Estudo 2 (n=114) compreendeu 69,4% vs 82,5% brancos, 27,0% vs 5,3% negros ou afro-americanos, 1,8% v. 6,1% asiáticos, 0 vs 4,4% de participantes multirraciais, 37,8% vs 34,2% hispânicos/latinos, 37,8% vs 3,5% apresentaram um estado basal de SARS-CoV-2 positivo, e 38,7% vs 27,2% eram obesos [IMC $\geq 30 \text{ kg/m}^2$ (peso pré-gravidez em participantes no Estudo 9)], respectivamente. No grupo de participantes mães no Estudo 9 e em participantes não grávidas no Estudo 2 que receberam Comirnaty®, a idade mediana foi de 30 anos (faixa de 18 a 44 anos de idade) em ambos os grupos.

Os resultados de imunogenicidade após duas doses de Comirnaty® em mulheres grávidas a partir dos 18 anos de idade são apresentados na Tabela 39.

Tabela 39. Taxas médias geométricas - participantes sem* ou com ou sem evidência de infecção até 1 mês após a Dose 2 - participantes mães (Estudo 9) e participantes mulheres não grávidas (Estudo 2) - população de imunogenicidade avaliável

Participantes sem evidência de infecção*						
		Comirnaty®				
		Estudo 9 Mulheres grávidas		Estudo 2 Mulheres Não Grávidas		Grávidas/ Não grávida
Ensaio	Dose/ Ponto de tempo da amostragem ^b	n ^c	GMT ^d (IC ^d de 95%)	n ^c	GMT ^d (IC ^d de 95%)	GMR ^e (IC de 95%) ^e
Ensaio de neutralização de SARS-CoV-2 - NT50 (título) ^a	2/1 mês	58	1.109,2 (849,2, 1448,9)	107	1.663,7 (1.411,5, 1.960,8)	0,67 (0,50, 0,90)
Participantes com ou sem evidência de infecção						
		Comirnaty®				
		Estudo 9 Mulheres grávidas		Estudo 2 Mulheres Não Grávidas		Grávidas/ Não grávida
Ensaio	Dose/ Ponto de tempo da amostragem ^b	n ^f	GMT ^g (IC ^g de 95%)	n ^f	GMT ^g (IC ^g de 95%)	GMR ^h (IC de 95%) ^h
Ensaio de neutralização de SARS-CoV-2 - NT50 (título) ^a	2/1 mês	99	1.900,0 (1.518,2, 2.377,7)	113	2005,7 (1.627,0, 2.472,6)	0,95 (0,69, 1,30)

Abreviações: IC = intervalo de confiança; GMR = taxa média geométrica; GMT = título médio geométrico; LLOQ = limite inferior de quantificação; LS = mínimo quadrado; N ligante = ligação às nucleoproteínas do SARS-CoV-2; NAAT = teste de amplificação do ácido nucleico; NT50 = título neutralizante a 50%; SARS-CoV-2 = coronavírus 2 da síndrome respiratória aguda grave.

Nota: as participantes do Estudo 2 são um subconjunto selecionado de participantes da Fase 3 do sexo feminino não grávidas com idade correspondente.

* Foram incluídos nesta análise os participantes que não apresentaram evidência sorológica ou virológica (antes de 1 mês após a coleta de amostra da Dose 2) de infecção anterior pelo SARS-CoV-2 (exemplo anticorpo N ligante [soro] negativo na Dose 1 e 1 mês após a Dose 2 e nenhum resultado positivo entre as visitas, NAAT (esfregaço nasal) negativo na Dose 1, Dose 2 e qualquer visita não agendada de 1 mês após a coleta de amostra de sangue após a Dose 2).

- Os NT50 de SARS-CoV-2 foram determinados usando uma plataforma validada de ensaio de 384 poços (cepa original [USA-WA1/2020, isolada em janeiro de 2020]).
- Tempo especificado pelo protocolo para coleta de amostras de sangue.
- n = número de participantes com resultados válidos e determinados para o ensaio especificado na dose/momento de amostragem determinado.
- Os GMTs e ICs bilaterais de 95% foram calculados pela exponenciação do logaritmo médio dos títulos e os ICs correspondentes (com base na distribuição do Student t). Os resultados de ensaio abaixo do LLOQ foram definidos para $0,5 \times \text{LLOQ}$.
- A GMR e os ICs bilaterais de 95% foram calculados pela exponenciação da diferença média dos logaritmos do ensaio e ICs correspondentes (com base na distribuição do Student t).
- n = número de participantes com resultados válidos e determinados para o ensaio especificado tanto no início quanto no momento da dose/amostragem.
- As GMTs e os ICs bilaterais de 95% foram calculados pela exponenciação das médias de LS e ICs correspondentes com base na análise de títulos de NT50 transformados logaritmicamente usando um modelo de regressão com grupo, idade na Dose 1 em anos (contínuo) e títulos de NT50 transformados logaritmicamente no início.

h. GMR (razão de GMTs de mulheres grávidas por não gestantes) e ICs bilaterais foram calculados pela exponenciação da diferença das médias de LS e os ICs correspondentes com base no mesmo modelo de regressão apresentado acima.

Em uma análise descritiva adicional de imunogenicidade, os bebês nascidos de participantes mães que receberam Comirnaty® apresentaram concentrações médias geométricas (GMCs) mais elevadas de imunoglobulina G (IgG) de ligação S completa no nascimento e em 6 meses após o parto [5576,4 (IC de 95%: 4246,2, 7323,2); n = 91 e 311,1 (IC de 95%: 235,8, 410,5); n=83], respectivamente, comparados aos bebês nascidos de participantes mães do grupo do placebo [19,4 (IC de 95%: 10,2, 37,0); n=92 e 22,0 (IC de 95%: 11,4, 42,7); n=69].

Imunogenicidade em participantes imunocomprometidos (adultos e crianças)

O Estudo 10 é um estudo de fase 2b, aberto (n=124), que incluiu participantes imunocomprometidos de 2 a <18 anos de idade que receberam terapia imunomoduladora ou que foram submetidos a transplante de órgãos sólidos (nos 3 meses anteriores) e estão em imunossupressão ou que foram submetidos a transplante de medula óssea ou de células-tronco pelo menos 6 meses antes da inclusão. O Estudo 10 também incluiu participantes imunocomprometidos com 18 anos de idade ou mais tratados para CPNPC ou LLC, recebendo hemodiálise para doença renal secundária a em estágio terminal ou recebendo terapia imunomoduladora para um distúrbio inflamatório autoimune. Os participantes receberam 4 doses apropriadas para a idade de Comirnaty® (3 mcg, 10 mcg ou 30 mcg); as primeiras 2 doses separadas por 21 dias, com a terceira dose ocorrendo 28 dias após a segunda dose, seguidas por uma quarta dose, 3 a 6 meses após a Dose 3.

Participantes de 2 a 4 anos de idade que receberam 3 mcg de Comirnaty® (n=37) eram 86,5% brancos e 83,8% não hispânicos/não latinos. A idade mediana na vacinação foi de 3,0 anos.

Os participantes de 5 a <12 anos de idade que receberam 10 mcg de Comirnaty® (n=65) eram 87,7% brancos e 83,1% não hispânicos/não latinos. A idade mediana na vacinação foi de 9,0 anos.

Os participantes de 12 a <18 anos de idade que receberam 30 mcg de Comirnaty® (n=15) eram 93,3% brancos e 73,3% de não-hispânicos/não-latinos. A idade mediana na vacinação era de 12,0 anos.

Participantes com 18 anos de idade ou mais que receberam 30 mcg de Comirnaty® (n=7) eram 28,6% negros ou afro-americanos e 57,1% de hispânicos. A idade mediana na vacinação foi de 40,0 anos.

Os resultados de imunogenicidade pré-vacinação e após 3 e 4 doses de Comirnaty® em participantes imunocomprometidos com 2 anos de idade ou mais são apresentados na Tabela 40.

Tabela 40. Resumo dos títulos médios geométricos - Participantes com ou sem evidência de infecção por faixa etária - Toda a população de imunogenicidade disponível

		Comirnaty®							
		3 mcg Faixa etária: 2 a <5 anos de idade		10 mcg Faixa etária: 5 a <12 anos de idade		30 mcg Faixa etária: 12 a <18 anos de idade		30 mcg Faixa etária: ≥18 anos de idade	
Ensaio	Dose/ Ponto de tempo da amostragem ^b	n ^c	GMT ^c (IC ^d de 95%)	n ^c	GMT ^c (IC ^d de 95%)	n ^c	GMT ^c (IC ^d de 95%)	n ^c	GMT ^c (IC ^d de 95%)
Ensaio de neutralização de SARS-CoV-2 - cepa de referência - NT50 (título) ^a	1/Prevax	32	44,8 (42,2, 47,7)	62	44,5 (42,5, 46,5)	14	54,2 (33,7, 87,0)	6	82,2 (16,0, 422,5)
	3/1 mês	32	942,3 (537,1, 1.653,4)	60	1.566,5 (1.019,9, 2.405,9)	14	2.940,6 (1.175,5, 7.356,0)	6	787,1 (66,5, 9.321,5)
	4/pré-dose 4	29	487,8 (269,0, 884,9)	57	922,2 (586,7, 1.449,3)	11	3.284,5 (1.609,8, 6.701,3)	3	606,2 (5,3, 68756,0)
	4/1 mês	26	3.447,0 (1.851,0, 6.419,2)	50	6.463,4 (4.319,7, 9.670,9)	9	13457,1 (5.270,1, 34362,4)	4	1.031,3 (56,9, 18681,7)
	4/6 meses	25	1.296,7 (674,2, 2494,0)	49	2.382,3 (1.554,3, 3.651,2)	8	5.776,1 (2.801,4, 11909,2)	3	1.605,6 (28,5, 90614,9)

Abreviações: IC = intervalo de confiança; GMT = título médio geométrico; LLOQ = limite inferior de quantificação; NT50 = título neutralizante a 50%; Prevax = antes da vacinação; SARS-CoV-2 = coronavírus 2 da síndrome respiratória aguda grave.

- Os NT50 de SARS-CoV-2 foram determinados usando uma plataforma validada de ensaio de 384 poços (cepa original [USA-WA1/2020, isolada em janeiro de 2020]).
- Tempo especificado pelo protocolo para coleta de amostras de sangue.
- n = número de participantes com resultados válidos e determinados para o ensaio especificado na dose/momento de amostragem determinado.
- Os GMTs e ICs bilaterais de 95% foram calculados pela exponenciação do logaritmo médio dos títulos e os ICs correspondentes (com base na distribuição do Student t). Os resultados de ensaio abaixo do LLOQ foram definidos para $0,5 \times \text{LLOQ}$.

Imunogenicidade com administração concomitante da vacina

Administração concomitante com a vacina contra influenza sazonal

No Estudo 8 (C4591030), um estudo multicêntrico de Fase 3, randomizado e cego para observadores, 1.134 participantes de 18 a 64 anos de idade que receberam 3 doses de Comirnaty® (Original) pelo menos 3 meses antes foram randomizados em uma proporção de 1:1 para receber Comirnaty® (Original) coadministrada com uma vacina sazonal inativada contra influenza (SIIV), quadrivalente (Afluria Quad), seguido 1 mês depois por placebo (Grupo 1, n=568) ou uma vacina inativada contra influenza com placebo seguido 1 mês depois com Comirnaty® (Original) (Grupo 2, n=566).

As respostas imunológicas a Comirnaty® (Original) e vacina sazonal inativada contra influenza foram semelhantes após Comirnaty® (Original) administrada concomitantemente com vacina sazonal inativada contra influenza em comparação com aquelas provocadas por qualquer uma das vacinas administradas isoladamente. O critério de não inferioridade foi alcançado tanto para a imunoglobulina G (IgG) de ligação S completa quanto para todos os 4 títulos de inibição da hemaglutinação (IH) específica da cepa de influenza.

Os resultados de imunogenicidade são apresentados na Tabela 41 e Tabela 42.

Tabela 41. Razão média geométrica para níveis de IgG de ligação S completas (U/mL) 1 mês após a vacinação com BNT162b2 - população de imunogenicidade BNT162b2 avaliável

Ensaio	Grupo da vacina (como randomizado)				Grupo de Coadministração / Grupo de Administração Separada
	Grupo de Coadministração		Grupo de Administração Separada		
	n ^a	GMC ^b (IC de 95% ^b)	n ^a	GMC ^b (IC de 95% ^b)	GMR ^c (IC de 95% ^c)
IgG de ligação S completa (U/mL)	499	13806,5 (12838,9; 14847,0)	413	16254,6 (15035,5; 17572,5)	0,83 (0,77; 0,89)

Abreviações: IC = intervalo de confiança; GMC = concentração média geométrica; GMR = razão média geométrica; IgG = imunoglobulina G; LLOQ = limite inferior de quantificação; Médias LS = médias dos mínimos quadrados; S = proteína spike.

Nota: O início foi definido como Visita 1 para o grupo de coadministração e Visita 2 para o grupo de administração separada.

- n = Número de participantes com resultados de ensaio válidos e determinados para o ensaio especificado no ponto de tempo de amostragem determinado.
- O GMC e o IC de 95% bilateral foram calculados pela exponenciação das concentrações e os ICs correspondentes (com base na distribuição do Student t). Os resultados do ensaio abaixo do LLOQ foram ajustados para $0,5 \times \text{LLOQ}$.
- A GMR e o IC de 95% bilateral correspondente foram calculados pela exponenciação da diferença nas médias de LS e os ICs correspondentes com base na análise dos resultados do ensaio logaritmicamente transformados usando um modelo de regressão linear com termos de grupo vacinal, grupo etário e os resultados do ensaio inicial correspondentes (escala logarítmica). A não-inferioridade é declarada se o limite inferior do IC de 95% bilateral para a GMR for maior que 0,67.

Tabela 42. Razão média geométrica para títulos de cepas específicas IH em 1 mês após a vacinação com SIIV – população de imunogenicidade SIIV avaliável

Cepas	Grupo da vacina (como randomizado)					Grupo de Coadministração / Grupo de Administração Separada
	Grupo de Coadministração		Grupo de Administração Separada			
	n ^a	GMT ^b (IC de 95% ^b)	n ^a	GMT ^b (IC de 95% ^b)	GMR ^c (IC de 95% ^c)	
B/Austria	514	72,4 (64,2; 81,7)	491	78,3 (69,3; 88,5)	0,89 (0,77; 1,04)	
B/Phuket	520	87,4 (79,7; 95,7)	496	86,3 (78,4; 94,9)	1,00 (0,89; 1,13)	
H1N1 A/Victoria	516	344,3 (312,4; 379,3)	492	362,3 (326,3; 401,6)	0,95 (0,83; 1,09)	
H3N2 A/Darwin	519	230,6 (209,5; 253,8)	491	242,2 (221,2; 265,2)	0,96 (0,85; 1,09)	

Abreviações: IC = intervalo de confiança; GMR = razão média geométrica; GMT = título médio geométrico; IH = inibição da hemaglutinação; LLOQ = limite inferior de quantificação; Médias LS = médias dos mínimos quadrados; SIIV = vacina sazonal inativada contra influenza; ULOQ = limite superior de quantificação.

Nota: O início foi definido como Visita 1 para o ensaio SIIV.

- n = Número de participantes com resultados de ensaio válidos e determinados para o ensaio especificado no ponto de tempo de amostragem determinado.
- O GMT e o IC de 95% bilateral foram calculados pela exponenciação dos títulos e os ICs correspondentes (com base na distribuição do Student t). Os resultados do ensaio abaixo do LLOQ foram ajustados para $0,5 \times \text{LLOQ}$ e os resultados acima do ULOQ foram ajustados para $\text{ULOQ} + 1$.
- A GMR e o IC de 95% bilateral correspondente foram calculados pela exponenciação da diferença nas médias de LS e os ICs correspondentes com base na análise dos resultados do ensaio logaritmicamente transformados usando um modelo de regressão linear com termos de grupo vacinal, grupo etário e os resultados do ensaio inicial correspondentes (escala logarítmica). A não inferioridade é declarada se o limite inferior do IC bilateral de 95% para a GMR for maior que 0,67.

Em um estudo de banco de dados retrospectivo conduzido entre indivíduos dos EUA de 18 anos de idade e mais, a eficácia da coadministração de Comirnaty® Bivalente (Original + Ômicron BA.4/BA.5) e vacinas sazonais contra influenza (doses padrão ou altas de vacinas inativadas e recombinantes) contra os resultados relacionados à influenza e COVID-19 foi geralmente semelhante à de cada vacina administrada isoladamente.

Administração concomitante com vacina pneumocócica conjugada

No Estudo 11 (B7471026), um estudo descritivo randomizado, duplo-cego, com participantes com 65 anos de idade ou mais que haviam recebido duas doses de Comirnaty® (Original) pelo menos seis meses antes, foram randomizados na razão 1:1:1 para receber 20vPnC concomitantemente administrado com uma dose de reforço de Comirnaty® (Original) (n=190), ou uma vacina 20vPnC administrada isoladamente (n=191), ou uma dose de reforço de Comirnaty® (Original) administrada isoladamente (n=189).

Foram observadas respostas imunológicas a ambas as vacinas após a administração concomitante da vacina 20vPnC e Comirnaty® (Original). As GMTs de atividade opsonofagocítica (OPA) para os 20 sorotipos pneumocócicos foram semelhantes às da vacina 20vPnC administrada isoladamente e as GMCs de IgG para a proteína de ligação S de comprimento total foram semelhantes às da Comirnaty® (Original) administrada isoladamente.

Administração concomitante com uma vacina contra o VSR ou com uma vacina contra o VSR e uma vacina contra gripe em dose alta

No Estudo 12 (C5481001), um estudo de Fase 1/2, randomizado, multicêntrico, de grupos paralelos, com observador cego, com 1.083 participantes com 65 anos de idade ou mais, que haviam recebido anteriormente pelo menos três doses de uma vacina de mRNA contra COVID-19, não haviam recebido nenhuma vacina contra o VSR anteriormente, ou uma vacina contra influenza em até 120 dias antes da inclusão, foram randomizados em 1 de 2 estratos de inclusão.



O primeiro estrato de 767 participantes foi randomizado em 1:1 para avaliar a segurança, tolerabilidade e imunogenicidade da vacina combinada Comirnaty® Bivalente (Original + Ômicron BA.4/BA.5) e vacina contra o VSR (bivalente, recombinante) concomitantemente administrada com vacina contra a gripe quadrivalente de dose alta ou placebo no braço oposto, em comparação com as vacinas individuais.

No segundo estrato (total de participantes n=316), os participantes foram randomizados em 1:1 para receber Comirnaty® Bivalente (Original + Ômicron BA.4/BA.5) com vacina contra o VSR (bivalente, recombinante) administrada concomitantemente (em um braço) com placebo ou vacina contra a gripe quadrivalente de dose alta (braço oposto). Os objetivos do estudo incluíram avaliar o impacto na resposta imunológica de Comirnaty® Bivalente (Original + Ômicron BA.4/BA.5) administrada concomitantemente com vacina contra o VSR (bivalente, recombinante), a resposta imunológica do uso concomitante da vacina contra o VSR (bivalente, recombinante), Comirnaty® Bivalente (Original + Ômicron BA.4/BA.5) e vacina contra a gripe quadrivalente de dose alta.

Quando Comirnaty® Bivalente (Original + Ômicron BA.4/BA.5) foi administrada concomitantemente com a vacina contra o VSR (bivalente, recombinante), foi demonstrada não inferioridade imunológica para Comirnaty® Bivalente (Original + Ômicron BA.4/BA.5) e vacina contra o VSR (bivalente, recombinante) em comparação com a administração individual.

Quando as vacinas Comirnaty® Bivalente (Original + Ômicron BA.4/BA.5) e vacina contra o VSR (bivalente, recombinante) foram administradas concomitantemente com vacinas de alta dose contra a gripe quadrivalente, demonstrou-se não inferioridade imunológica para o grupo Comirnaty® Bivalente (Original + Ômicron BA.4/BA.5), vacina contra VSR (bivalente, recombinante) e vacina contra a gripe quadrivalente em dose alta em comparação com cada administração individual.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Propriedades farmacodinâmicas

Mecanismo de ação

O RNA mensageiro com nucleosídeo modificado em Comirnaty® está formulado em nanopartículas lipídicas, permitindo que o RNA não replicante entre nas células hospedeiras para permitir a expressão transitória do antígeno S do vírus SARS-CoV-2. O mRNA codifica a proteína S integral ligada à membrana, com duas mutações pontuais na hélice central. A mutação destes dois aminoácidos para a prolina bloqueia a proteína S numa conformação pré-fusão antígenoicamente preferida. A vacina induz imunidade celular e produção de anticorpos neutralizantes contra o antígeno spike (S), o que pode contribuir para a proteção contra a COVID-19.

Propriedades farmacocinéticas

Não aplicável.

Dados de segurança pré-clínica

Os dados não clínicos não revelam riscos especiais para o ser humano, segundo estudos convencionais de toxicidade de dose repetida e toxicidade reprodutiva e para o desenvolvimento.

Toxicidade geral

Os ratos que receberam Comirnaty® por via intramuscular (3 doses humanas totais uma vez por semana, gerando níveis relativamente superiores nos ratos devido às diferenças de peso corporal) demonstraram algum edema e eritema no local de injeção e aumento dos leucócitos (incluindo basófilos e eosinófilos) consistente com uma resposta inflamatória, bem como vacuolização dos hepatócitos portais sem evidência de lesão hepática. Todos os efeitos foram reversíveis.

Genotoxicidade/Carcinogenicidade

Não foram realizados estudos de genotoxicidade nem de carcinogenicidade. Não se espera que os componentes da vacina (lípidos e mRNA) tenham potencial genotóxico.

Toxicidade reprodutiva

A toxicidade reprodutiva e para o desenvolvimento foram investigadas em ratos num estudo combinado de fertilidade e de toxicidade para o desenvolvimento em que ratas receberam Comirnaty® por via intramuscular antes do acasalamento e durante a gestação (tendo recebido 4 doses humanas completas, que geram níveis relativamente superiores nos ratos devido a diferenças de peso corporal, entre o dia 21 antes do acasalamento e o dia 20 de



gestação). As respostas de anticorpos neutralizantes do SARS-CoV-2 estiveram presentes em animais maternas desde antes do acasalamento até ao final do estudo, no dia 21 pós-natal, bem como nos fetos e na ninhada. Não houve efeitos relacionados com a vacinação na fertilidade da fêmea, na gravidez, ou no desenvolvimento embrionário-fetal ou no desenvolvimento da ninhada. Não existem dados disponíveis sobre Comirnaty® quanto à transferência placentária da vacina ou excreção no leite.

4. CONTRAINDICAÇÕES

Comirnaty® não deve ser administrada a indivíduos com hipersensibilidade ao princípio ativo ou a qualquer um dos excipientes da vacina.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Rastreabilidade

De modo a melhorar a rastreabilidade dos medicamentos biológicos, o nome e o número de lote do medicamento administrado devem ser registados de forma clara.

Recomendações gerais

Hipersensibilidade e anafilaxia

Foram notificados eventos de anafilaxia. Assim como com todas as vacinas injetáveis, devem estar imediatamente disponíveis tratamento médico e supervisão na eventualidade de um evento anafilático após a administração da vacina.

Recomenda-se uma observação atenta durante, pelo menos, 15 minutos após a vacinação. Não deve administrar-se uma segunda dose da vacina a indivíduos que apresentaram anafilaxia à primeira dose de Comirnaty®.

Miocardite e pericardite

Casos muito raros de miocardite e pericardite foram relatados após vacinação com Comirnaty®. Normalmente, os casos ocorreram com mais frequência em homens mais jovens e após a segunda dose da vacina e em até 14 dias após a vacinação. Com base nos dados acumulados, as taxas de relato de miocardite e pericardite após a série primária em crianças com idades de 5 a <12 anos são menores do que em idades de 12 a 17 anos. As taxas de miocardite e pericardite em doses de reforço não parecem ser maiores do que após a segunda dose na série primária. Geralmente os casos são leves e os indivíduos tendem a se recuperar dentro de um curto período de tempo após o tratamento padrão e repouso. Os profissionais de saúde devem estar atentos aos sinais e sintomas de miocardite e pericardite em vacinados.

Comorbidades

A vacinação deve ser adiada em indivíduos que apresentem doença febril aguda grave ou infecção aguda. A presença de uma infecção ligeira e/ou febre baixa não deve causar o adiamento da vacinação.

Trombocitopenia e distúrbios da coagulação

Tal como em outras injeções intramusculares, a vacina deve ser administrada com cautela em indivíduos que estejam recebendo tratamento anticoagulante ou que apresentem trombocitopenia ou qualquer distúrbio da coagulação (tal como hemofilia), uma vez que pode ocorrer hemorragia ou hematoma após uma administração intramuscular nestes indivíduos.

Indivíduos imunocomprometidos

Pessoas imunocomprometidas, incluindo indivíduos que recebem terapia imunossupressora, podem ter uma resposta imunológica diminuída à vacina.

Os dados clínicos de segurança e imunogenicidade após a administração de Comirnaty® em participantes imunocomprometidos estão disponíveis em 37 participantes de 2 a 4 anos de idade, 65 participantes de 5 a <12 anos de idade, 15 participantes de 12 a <18 anos de idade e 7 participantes de 18 anos de idade ou mais (vide item 9. Reações Adversas e item 2. Resultados de Eficácia).

Duração da proteção

Desconhece-se a duração da proteção proporcionada pela vacina, uma vez que esta ainda está sendo determinada por ensaios clínicos em curso.



Respostas relacionadas ao estresse do processo de vacinação

Alguns indivíduos podem apresentar respostas relacionadas ao estresse associadas ao próprio processo de vacinação. As respostas relacionadas ao estresse são temporárias e se resolvem por conta própria. Eles podem incluir tonturas, desmaios, palpitações, aumento da frequência cardíaca, alterações na pressão arterial, sensação de falta de ar, sensação de formigamento, suor e/ou ansiedade. Os indivíduos devem ser aconselhados a levar os sintomas à atenção do fornecedor da vacinação para avaliação e devem ser tomadas precauções para evitar ferimentos causados por desmaios.

Limitações da eficácia da vacina

Tal como em qualquer vacina, é possível que a vacinação com Comirnaty® não proteja todos os indivíduos que receberam a vacina. É possível que os indivíduos não fiquem totalmente protegidos até 7 dias após a vacinação.

Excipientes

Esta vacina contém menos de 1 mmol de potássio (39 mg) por dose, ou seja, é praticamente “isenta de potássio”. Esta vacina contém menos de 1 mmol de sódio (23 mg) por dose, ou seja, é praticamente “isenta de sódio”.

Efeitos sobre a capacidade de dirigir veículos ou operar máquinas

Os efeitos de Comirnaty® sobre a capacidade de dirigir e utilizar máquinas são nulos ou desprezíveis. Contudo, alguns dos efeitos mencionados no item 9. Reações Adversas podem afetar temporariamente a capacidade de conduzir ou utilizar máquinas.

Fertilidade, gravidez e lactação

Gravidez

Há dados de estudos clínicos sobre a utilização de Comirnaty® em 173 mulheres grávidas e não foram identificados problemas de segurança na mãe ou no bebê que fossem atribuíveis à vacinação materna (vide item 9. Reações Adversas). Os estudos em animais não indicam efeitos prejudiciais, diretos ou indiretos, no que diz respeito à gravidez, ao desenvolvimento embrionário/fetal, ao parto ou desenvolvimento pós-natal (vide item 3. Características Farmacológicas - Dados de segurança pré-clínica). A administração de Comirnaty® durante a gravidez apenas deve ser considerada se os potenciais benefícios superarem quaisquer potenciais riscos para a mãe e para o feto.

Ainda não há dados disponíveis sobre o uso de Comirnaty® XFG em mulheres grávidas. Com base nos dados disponíveis com outras variantes da vacina, a Comirnaty® XFG pode ser utilizada durante a gravidez.

Lactação

Desconhece-se se Comirnaty® é excretado no leite humano.

Ainda não existem dados disponíveis sobre a utilização de Comirnaty® XFG durante a amamentação. No entanto, não são esperados efeitos no recém-nascido/bebê lactente, uma vez que a exposição sistêmica da mulher lactante à vacina é insignificante. Os dados observacionais de mulheres que estavam amamentando após a vacinação com a vacina Comirnaty® inicialmente aprovada não demonstraram um risco para efeitos adversos em recém-nascidos/bebês lactentes. Comirnaty® XFG pode ser utilizada durante a amamentação.

Uso compatível com o aleitamento ou doação de leite humano.

O uso desse medicamento não interfere no aleitamento do bebê.

Fertilidade

Não se sabe se Comirnaty® tem impacto na fertilidade. Os estudos com animais não indicam efeitos prejudiciais, diretos ou indiretos, no que diz respeito à fertilidade feminina ou toxicidade reprodutiva (vide item 3. Características Farmacológicas - Dados de segurança pré-clínica).

Comirnaty® é um medicamento classificado na categoria B de risco de gravidez.

Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica ou do cirurgião-dentista.

A resposta imunológica à vacina pode ser alterada se o paciente estiver sob tratamento imunossupressor.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Não misture Comirnaty® com outras vacinas ou produtos na mesma seringa.



Comirnaty® pode ser administrada concomitantemente com a vacina sazonal contra a influenza (vide item 2. Resultados de Eficácia).

Em indivíduos com 18 anos de idade ou mais, Comirnaty® pode ser administrada concomitantemente com uma vacina pneumocócica conjugada (VPC) (vide item 2. Resultados de Eficácia).

Em indivíduos com 18 anos de idade ou mais, Comirnaty® pode ser administrada concomitantemente com uma vacina contra o vírus sincicial respiratório (VSR) de proteína recombinante, sem adjuvante (vide item 2. Resultados de Eficácia).

Em indivíduos com 65 anos de idade ou mais, Comirnaty® pode ser administrada concomitantemente com uma vacina contra o VSR de proteína recombinante, sem adjuvante e uma vacina contra a gripe em dose elevada (vide item 2. Resultados de Eficácia).

Diferentes vacinas injetáveis devem ser administradas em diferentes locais de injeção.

É recomendado que sejam seguidas as recomendações locais.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

Comirnaty® (não diluir) para pessoas com 12 anos de idade ou mais, tampa cinza

Conservar no congelador a uma temperatura entre -90 °C e -60 °C.

Conservar na embalagem original para proteger da luz.

Durante a conservação, minimizar a exposição à luz ambiente e evitar a exposição à luz solar direta e à luz ultravioleta.

Para condições de conservação após descongelamento e abertura, vide subitem Prazo de validade de Comirnaty® (não diluir) para pessoas com 12 anos de idade ou mais, tampa cinza.

Prazo de validade de Comirnaty® (não diluir) para pessoas com 12 anos de idade ou mais, tampa cinza

Frasco fechado

Frasco congelado

18 meses quando armazenado a temperatura entre -90 °C e -60 °C.

A vacina será recebida congelada entre -90 °C e -60 °C. As vacinas congeladas também podem ser armazenadas entre -90 °C e -60 °C ou entre 2 °C e 8 °C após o recebimento.

Quando armazenada congelada entre -90 °C e -60 °C, a embalagem de 10 frascos multidoses da vacina pode ser descongelada entre 2 °C e 8 °C durante 6 horas ou os frascos individuais podem ser descongelados a temperaturas de até 30 °C por 30 minutos.

Frasco descongelado

10 semanas de armazenamento e transporte entre 2 °C e 8 °C durante o período de validade de 18 meses.

- Ao mover a vacina para um armazenamento entre 2 °C e 8 °C, a data de validade atualizada deve ser escrita na embalagem externa e a vacina deve ser usada ou descartada até a data de validade atualizada. A data de validade original deve ser riscada.
- Se a vacina for recebida entre 2 °C e 8 °C, deve ser armazenada entre 2 °C e 8 °C. A data de validade na embalagem externa deve ter sido atualizada para refletir a data de validade do armazenamento em geladeira e a data de validade original deve ter sido riscada.

Antes do uso, os frascos fechados podem ser armazenados por até 12 horas em temperaturas entre 8 °C e 30 °C.

Os frascos descongelados podem ser manuseados em condições de luz ambiente.

Uma vez descongelada, a vacina não deve ser congelada novamente.

Frasco aberto



A estabilidade química e física em uso foi demonstrada durante 12 horas a uma temperatura entre 2 °C e 30 °C, que inclui até 6 horas do tempo de transporte. Do ponto de vista microbiológico, o produto deve ser utilizado imediatamente. Se não for usado no período de 12 horas após a abertura do frasco, o produto deverá ser descartado.

Comirnaty® (não diluir) para crianças de 6 meses a 11 anos de idade (ou seja, 6 meses a menos de 12 anos de idade), tampa azul

Conservar no congelador a uma temperatura entre -90 °C e -60 °C.

Conservar na embalagem original para proteger da luz.

Durante a conservação, minimizar a exposição à luz ambiente e evitar a exposição à luz solar direta e à luz ultravioleta.

Para condições de conservação após descongelamento e abertura, vide subitem Prazo de validade de **Comirnaty® (não diluir) para crianças de 6 meses a 11 anos de idade (ou seja, 6 meses a menos de 12 anos de idade), tampa azul**.

Prazo de validade de Comirnaty® (não diluir) para crianças de 6 meses a 11 anos de idade (ou seja, 6 meses a menos de 12 anos de idade), tampa azul

Frasco fechado

Frasco congelado

18 meses quando armazenado a temperatura entre -90 °C e -60 °C.

A vacina será recebida congelada entre -90 °C e -60 °C. As vacinas congeladas também podem ser armazenadas entre -90 °C e -60 °C ou entre 2 °C e 8 °C após o recebimento.

Quando armazenada congelada entre -90 °C e -60 °C, a embalagem de 10 frascos multidoses da vacina pode ser descongelada entre 2 °C e 8 °C durante 6 horas ou os frascos individuais podem ser descongelados a temperaturas de até 30 °C por 30 minutos.

Frasco descongelado

10 semanas de armazenamento e transporte entre 2 °C e 8 °C durante o período de validade de 12 meses.

- Ao mover a vacina para um armazenamento entre 2 °C e 8 °C, a data de validade atualizada deve ser escrita na embalagem externa e a vacina deve ser usada ou descartada até a data de validade atualizada. A data de validade original deve ser riscada.
- Se a vacina for recebida entre 2 °C e 8 °C, deve ser armazenada entre 2 °C e 8 °C. A data de validade na embalagem externa deve ter sido atualizada para refletir a data de validade do armazenamento em geladeira e a data de validade original deve ter sido riscada.

Antes do uso, os frascos fechados podem ser armazenados por até 12 horas em temperaturas entre 8 °C e 30 °C.

Os frascos descongelados podem ser manuseados em condições de luz ambiente.

Uma vez descongelada, a vacina não deve ser congelada novamente.

Frasco aberto

A estabilidade química e física em uso foi demonstrada durante 12 horas a uma temperatura entre 2 °C e 30 °C, que inclui até 6 horas do tempo de transporte. Do ponto de vista microbiológico, o produto deve ser utilizado imediatamente. Se não for usado no período de 12 horas após a abertura do frasco, o produto deverá ser descartado.

Comirnaty® (diluir antes de usar) para idades de 6 meses a <5 anos, tampa amarela

Comirnaty® (diluir antes de usar) para idades de 6 meses a <5 anos, tampa amarela, pode ser armazenado em uma geladeira entre 2 °C e 8 °C por um único período de até 10 semanas, não excedendo a data de validade original (Prazo Val.). Alternativamente, a vacina pode ser armazenada em um freezer de -90 °C a -60 °C. O prazo de validade para armazenamento entre -90 °C e -60 °C está impresso no frasco e no cartucho após “Prazo Val.:”.

A vacina será recebida congelada entre -90 °C e -60 °C. A vacina congelada também pode ser armazenada entre -90 °C e -60 °C ou entre 2 °C e 8 °C após o recebimento. Ao mover o produto para um armazenamento entre 2 °C



e 8 °C, o prazo de validade atualizado deve ser escrito na embalagem externa e a vacina deve ser usada dentro do prazo de validade atualizado ou descartada. A data de validade original deve ser riscada.

Se a vacina for recebida entre 2 °C e 8 °C, deve ser armazenada entre 2 °C e 8 °C. Verifique se a data de validade foi atualizada para refletir a data de validade refrigerada e se a data de validade original foi riscada.

Conservar na embalagem original para proteger da luz.

Durante o armazenamento, minimize a exposição à luz ambiente e evite a exposição à luz solar direta e à luz ultravioleta.

Quando conservada congelada entre -90 °C e -60 °C, a vacina também pode ser descongelada entre 2 °C e 8 °C ou à temperatura ambiente (até 30 °C).

Uma vez descongelada, a vacina não pode ser congelada novamente.

Os frascos descongelados podem ser manuseados em condições de luz ambiente.

Prazo de validade de Comirnaty® (diluir antes de usar) para idades de 6 meses a <5 anos, tampa amarela

Frasco fechado

18 meses quando armazenado a temperatura entre -90 °C e -60 °C.

Comirnaty® (diluir antes de usar) para idades de 6 meses a <5 anos, tampa amarela, será recebido congelado entre -90 °C e -60 °C. As vacinas congeladas também podem ser armazenadas entre -90 °C e -60 °C ou entre 2 °C e 8 °C após o recebimento.

Uma vez retirado do armazenamento de congelamento, o frasco fechado pode ser armazenado em uma geladeira entre 2 °C e 8 °C durante um período único de 10 semanas, não excedendo a data de validade original (Prazo Val.).

Ao mover o produto para um armazenamento entre 2 °C e 8 °C, a data de validade atualizada deve ser escrita na embalagem externa e a vacina deve ser usada até a data de validade atualizada ou descartada. A data de validade original deve ser riscada.

Se a vacina for recebida entre 2 °C e 8 °C, deve ser armazenada entre 2 °C e 8 °C. Verifique se a data de validade na embalagem externa foi atualizada para refletir a data de validade do armazenamento em geladeira e se a data de validade original foi riscada.

Quando armazenada congelada entre -90 °C e -60 °C, a vacina pode ser descongelada entre 2 °C e 8 °C ou a temperaturas de até 30 °C.

Antes do uso, os frascos fechados podem ser armazenados por até 12 horas em temperaturas entre 8 °C e 30 °C.

Os frascos descongelados podem ser manuseados em condições de luz ambiente.

Uma vez descongelada, a vacina não deve ser congelada novamente.

Medicamento diluído

A estabilidade química e física em uso foi demonstrada durante 12 horas a uma temperatura entre 2 °C e 25 °C, após diluição em solução injetável de cloreto de sódio 9 mg/mL (0,9%). Do ponto de vista microbiológico, a menos que o método de abertura exclua os riscos de contaminação microbiana, o produto deve ser utilizado imediatamente. É fortemente recomendado que o produto diluído seja mantido entre 2 °C e 8 °C, considerando as possíveis variações climáticas. O produto diluído não utilizado no período de 12 horas deverá ser descartado.

Número do lote e datas de fabricação e validade: vide embalagem.

Não use medicamento com o prazo de validade vencido. Guarde-o em sua embalagem original.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

Características físicas e organolépticas (tampa cinza): dispersão branca a esbranquiçada.



Características físicas e organolépticas (tampa azul e tampa amarela): dispersão límpida a ligeiramente opalescente.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

Posologia

O tamanho da agulha para administração do medicamento deve ser escolhido de acordo com a prática do profissional de saúde baseado nas características clínicas do paciente.

Pessoas com 12 anos de idade ou mais

Comirnaty® (não diluir) (para pessoas com 12 anos de idade ou mais) 30 microgramas/dose, tampa cinza, é administrada por via intramuscular como uma dose única de 0,3 mL independentemente da situação prévia de vacinação contra COVID-19.

Para indivíduos que foram vacinados anteriormente com uma vacina contra COVID-19, Comirnaty® deve ser administrada pelo menos 3 meses após a dose mais recente de uma vacina contra COVID-19.

Crianças de 2 anos a 11 anos de idade (ou seja, 2 anos a menos de 12 anos de idade)

Comirnaty® (não diluir) para crianças de 2 a 11 anos de idade (ou seja, 2 a menos de 12 anos de idade), 10 microgramas/dose, tampa azul, é administrada por via intramuscular como uma dose única de 0,3 mL independentemente da situação prévia de vacinação contra COVID-19.

Para indivíduos que foram vacinados anteriormente com uma vacina contra COVID-19, Comirnaty® deve ser administrada pelo menos 3 meses após a dose mais recente de uma vacina contra COVID-19.

Bebês de 6 meses a 23 meses de idade (ou seja, de 6 meses a menos de 2 anos de idade)

Que não receberam a vacina da COVID-19:

Comirnaty® (não diluir) para crianças de 6 meses a 23 meses de idade (ou seja, 6 meses a menos de 2 anos de idade), 10 microgramas/dose, tampa azul, é administrada por via intramuscular como uma série primária de 2 doses. Recomenda-se a administração da segunda dose oito semanas após a primeira dose (vide item 5. Advertências e Precauções e item 2. Resultados de Eficácia).

Se uma criança completar 2 anos de idade entre as suas doses na série primária, ela deve completar a série primária no mesmo nível de dose de 10 microgramas.

Que têm histórico de conclusão de uma série primária da vacina da COVID-19:

Comirnaty® (não diluir) para crianças de 6 meses a 23 meses de idade (ou seja, 6 meses a menos de 2 anos de idade), 10 microgramas/dose, tampa azul, é administrada por via intramuscular em dose única.

Para bebês que tenham sido anteriormente vacinados com uma vacina contra a COVID-19, a Comirnaty® deve ser administrada pelo menos três meses após a dose mais recente de uma vacina contra a COVID-19.

Que receberam 1 ou 2 doses da série primária de vacinação de 3 doses de 3 mcg:

Podem ser administradas doses adicionais de Comirnaty® (não diluir) para crianças de 6 meses a 23 meses de idade (ou seja, 6 meses a menos de 2 anos de idade), 10 microgramas/dose, tampa azul, para completar a série primária de 3 doses. A segunda dose pode ser administrada 3 semanas após a primeira dose, seguida de uma terceira dose administrada pelo menos 8 semanas após a segunda dose (vide item 5. Advertências e Precauções e item 2. Resultados de Eficácia).

Indivíduos de 6 meses a <5 anos de idade

Comirnaty® (diluir antes de usar) para idades de 6 meses a <5 anos, tampa amarela, é administrada por via intramuscular após diluição como uma série primária de 3 doses (0,3 mL). As 2 doses iniciais são administradas com 3 semanas de intervalo, seguidas por uma terceira dose administrada pelo menos 8 semanas após a segunda dose.



Indivíduos que passarão de 4 anos para 5 anos de idade entre suas doses na série vacinal devem receber sua dose adequada à idade no momento da vacinação e o intervalo entre as doses é determinado pela idade do indivíduo no início da série vacinal.

Comirnaty® (diluir antes de usar) para idades de 6 meses a <5 anos, tampa amarela, não pode ser usado em indivíduos com 5 anos de idade ou mais.

Indivíduos de 6 meses a 4 anos de idade que completaram esquema primário de vacinação para COVID-19 ou tiveram infecção prévia por SARS-CoV-2

Comirnaty® (3 microgramas/dose), tampa amarela, é administrada por via intramuscular após diluição como dose única de 0,3 mL para lactentes e crianças dos 6 meses aos 4 anos de idade.

Para indivíduos que tenham sido previamente vacinados com uma vacina contra a COVID-19, Comirnaty® deve ser administrada pelo menos 3 meses após a dose mais recente de uma vacina contra a COVID-19.

Os indivíduos podem não estar protegidos até pelo menos 7 dias após a série primária de 3 doses da vacina.

Para mais informações sobre a eficácia, vide item 2. Resultados de Eficácia.

Indivíduos gravemente imunocomprometidos

Doses adicionais podem ser administradas a indivíduos que estão gravemente imunocomprometidos de acordo com as recomendações nacionais (vide item 5. Advertências e Precauções).

Intercambialidade

A série de vacinação primária de Comirnaty® XFG 3 microgramas/dose ou 10 microgramas/dose pode consistir em qualquer vacina anterior ou atual de Comirnaty®, mas não excedendo o número total de doses necessárias como série primária. A série primária deve ser administrada apenas uma vez.

A intercambialidade de Comirnaty® com outras vacinas contra COVID-19 de outros fabricantes não foi estabelecida.

População pediátrica

A segurança e eficácia de Comirnaty® em crianças com menos de 6 meses de idade ainda não foram estabelecidas.

Idosos

Não são necessários ajustes da dose para idosos com idade ≥ 65 anos.

Os estudos clínicos de Comirnaty® incluem participantes com 65 anos de idade ou mais e seus dados contribuem para a avaliação geral de segurança e eficácia. Do número total de indivíduos que receberam Comirnaty® no Estudo 2 (N = 22.026), 16,5% (n = 3627) foram 65 a 74 anos de idade e 4,2% (n = 925) tinham 75 anos de idade ou mais (vide item 2. Resultados de Eficácia).

A segurança e eficácia de uma dose de reforço de Comirnaty® em indivíduos com 65 anos de idade ou mais é baseada em dados de segurança em 12 pacientes de 65 a 85 anos de idade que receberam a dose de reforço no Estudo 2, 306 pacientes de 18 a 55 anos de idade que receberam a dose de reforço no Estudo 2, e 1.175 pacientes com 65 anos de idade ou mais que receberam a dose de reforço no Estudo 4. A eficácia de uma dose de reforço de Comirnaty® em indivíduos com 65 anos de idade ou mais é baseada em dados de eficácia em 306 pacientes de 18 a 55 anos de idade que receberam a dose de reforço no Estudo 2, e uma análise de eficácia de participantes com 16 anos de idade ou mais em 9.945 participantes do Estudo 4.

Modo de administração

A vacina não deve ser misturada na mesma seringa com quaisquer outras vacinas ou medicamentos.

Para precauções a serem tomadas antes da administração da vacina, vide item 5. Advertências e Precauções.

Modo de administração de Comirnaty® (não diluir) para pessoas com 12 anos de idade ou mais, tampa cinza

Administrar Comirnaty® (não diluir) para pessoas com 12 anos de idade ou mais por via intramuscular no músculo deltoide do braço. Não diluir antes de usar.



Não injete a vacina por via intravascular, subcutânea ou intradérmica.

Para instruções sobre descongelamento, manuseio e descarte da vacina, vide subitem Precauções especiais para descarte e outros manuseios.

Os frascos multidoses de Comirnaty® (não diluir) para pessoas com 12 anos de idade ou mais, tampa cinza, contêm seis doses de 0,3 mL de vacina. Para extrair seis doses de um único frasco, devem ser usadas seringas e/ou agulhas de baixo volume morto. A combinação de agulha e seringa de baixo volume morto deve ter um volume morto não superior a 35 microlitros. Se seringas e agulhas padrão forem usadas, pode não haver volume suficiente para extrair a sexta dose de um único frasco.

Independentemente do tipo de seringa e agulha:

- Cada dose deve conter 0,3 mL de vacina.
- Se a quantidade de vacina remanescente no frasco não puder fornecer uma dose completa de 0,3 mL, descarte o frasco e qualquer volume remanescente.
- Não junte o remanescente de vacina de vários frascos.

Modo de administração de Comirnaty® (não diluir) para crianças de 6 meses a 11 anos de idade (ou seja, 6 meses a menos de 12 anos de idade), tampa azul

Administrar Comirnaty® (não diluir) para crianças de 6 meses a 11 anos de idade (ou seja, 6 meses a menos de 12 anos de idade), tampa azul, por via intramuscular no músculo deltoide do braço. Não diluir antes de usar.

Não injete a vacina por via intravascular, subcutânea ou intradérmica.

Para instruções sobre descongelamento, manuseio e descarte da vacina, vide subitem Precauções especiais para descarte e outros manuseios.

Os frascos multidoses de Comirnaty® (não diluir) para crianças de 6 meses a 11 anos de idade (ou seja, 6 meses a menos de 12 anos de idade), tampa azul, contêm seis doses de 0,3 mL de vacina. Para extrair seis doses de um único frasco, devem ser usadas seringas e/ou agulhas de baixo volume morto. A combinação de agulha e seringa de baixo volume morto deve ter um volume morto não superior a 35 microlitros. Se seringas e agulhas padrão forem usadas, pode não haver volume suficiente para extrair a sexta dose de um único frasco.

Independentemente do tipo de seringa e agulha:

- Cada dose deve conter 0,3 mL de vacina.
- Se a quantidade de vacina remanescente no frasco não puder fornecer uma dose completa de 0,3 mL, descarte o frasco e qualquer volume remanescente.
- Não junte o remanescente de vacina de vários frascos.

Modo de administração de Comirnaty® (diluir antes de usar) para idades de 6 meses a <5 anos, tampa amarela

Administrar Comirnaty® (diluir antes de usar) para idade de 6 meses a <5 anos por via intramuscular. Não injete a vacina por via intravascular, subcutânea ou intradérmica.

- Em indivíduos de 6 a menos de 12 meses de idade: administrar Comirnaty® (diluir antes de usar) para idade de 6 meses a <5 anos na face anterolateral da coxa.
- Em indivíduos de 1 a 4 anos de idade: administrar Comirnaty® (diluir antes de usar) para idade de 6 meses a <5 anos na face anterolateral da coxa ou no músculo deltoide.

Para instruções sobre manuseio, diluição e preparo da dose da vacina antes da administração, vide subitem Precauções especiais para descarte e outros manuseios.

Incompatibilidades

Este medicamento não pode ser misturado com outros medicamentos, exceto aqueles indicados para seu preparo.

Precauções especiais para descarte e outros manuseios

Instruções de manuseio



Comirnaty® deve ser preparado por um profissional de saúde usando técnica asséptica para assegurar a esterilidade da dispersão preparada.

Instruções de manuseio antes do uso de Comirnaty® (não diluir) para pessoas com 12 anos de idade ou mais, tampa cinza

Os frascos congelados devem ser completamente descongelados antes do uso. Os frascos congelados devem ser transferidos para 2 °C a 8 °C para descongelar. Os tempos de descongelamento para embalagens de 10 frascos estão indicados abaixo:

- o Frascos com tampa e rótulo cinza escuro: 6 horas.
- Ao mover a vacina congelada para armazenamento entre 2 °C a 8 °C, atualizar a data de validade na embalagem. A data de validade atualizada deve refletir 10 semanas a contar da data de transferência para condições de refrigeração (2 °C a 8 °C) e não exceder a data de validade original impressa (Prazo Val.).
- Alternativamente, os frascos congelados individuais podem ser descongelados durante 30 minutos a temperaturas até 30 °C para uso imediato.
- Se a vacina for recebida entre 2 °C a 8 °C, deve continuar a ser armazenada entre 2 °C a 8 °C. Verificar se a embalagem foi previamente atualizada para refletir o prazo de validade refrigerado de 10 semanas.
- Os frascos fechados podem ser armazenados por até 12 horas em temperaturas entre 8 °C e 30 °C. O tempo total de armazenamento entre 8 °C e 30 °C, incluindo o armazenamento antes e depois da punção, não deve exceder 24 horas.

Preparação para a administração

Verificação do frasco

Antes da administração, verifique o nome e a concentração da vacina no rótulo do frasco e a cor da tampa e da borda do rótulo do frasco para assegurar que é a apresentação pretendida. Verifique se o frasco é de dose única ou de doses múltiplas e verifique se o frasco requer diluição.

- Verifique o aspecto da vacina antes da mistura e administração. Antes da mistura, a vacina apresenta-se como uma dispersão branca a esbranquiçada e pode conter partículas amorfas opacas brancas a esbranquiçadas.
- Inverta suavemente o frasco 10 vezes. **Não agitar.**
- Não use a vacina se houver partículas ou descoloração após mistura.

Preparação das doses individuais

- Utilizando uma técnica asséptica, limpe o batoque do frasco com um algodão antisséptico de uso único.
- Retire uma dose única de 0,3 mL.
- Para frascos multidose com tampa cinza escuro (6 doses por frasco):
 - o Após a primeira punção, registre a data e hora apropriadas no frasco e conserve entre 2 °C e 30 °C por até 12 horas. Não volte a congelar.
 - o Cada dose deve conter 0,3 mL de vacina. Seringas e/ou agulhas de baixo volume morto devem ser utilizadas para extrair toda a dose de um único frasco. A seringa de baixo volume morto e a combinação de agulhas devem ter um volume morto não superior a 35 microlitros.
 - o Se a quantidade de vacina restante no frasco não puder fornecer uma dose completa, descarte o frasco e qualquer volume remanescente.

Instruções de manuseio antes do uso de Comirnaty® (não diluir) para crianças de 6 meses a 11 anos de idade (ou seja, 6 meses a menos de 12 anos de idade), tampa azul

Os frascos congelados devem ser completamente descongelados antes do uso. Os frascos congelados devem ser transferidos para 2 °C a 8 °C para descongelar. Os tempos de descongelamento para embalagens de 10 frascos estão indicados abaixo:

- o Frascos com tampa e rótulo azul escuro: 6 horas.
- Ao mover a vacina congelada para armazenamento entre 2 °C a 8 °C, atualizar a data de validade na embalagem. A data de validade atualizada deve refletir 10 semanas a contar da data de transferência para condições de refrigeração (2 °C a 8 °C) e não exceder a data de validade original impressa (Prazo Val.).
- Alternativamente, os frascos congelados individuais podem ser descongelados durante 30 minutos a temperaturas até 30 °C para uso imediato.



- Se a vacina for recebida entre 2 °C a 8 °C, deve continuar a ser armazenada entre 2 °C a 8 °C. Verificar se a embalagem foi previamente atualizada para refletir o prazo de validade refrigerado de 10 semanas.
- Os frascos fechados podem ser armazenados por até 12 horas em temperaturas entre 8 °C e 30 °C. O tempo total de armazenamento entre 8 °C e 30 °C, incluindo o armazenamento antes e depois da punção, não deve exceder 24 horas.

Preparação para a administração

Verificação do frasco

Antes da administração, verifique o nome e a concentração da vacina no rótulo do frasco e a cor da tampa e da borda do rótulo do frasco para assegurar que é a apresentação pretendida. Verifique se o frasco é de dose única ou de doses múltiplas e verifique se o frasco requer diluição.

- Verifique o aspecto da vacina antes da mistura e administração. Antes da mistura, a vacina é uma dispersão límpida a ligeiramente opalescente e pode conter partículas amorfas opacas brancas a esbranquiçadas.
- Inverta suavemente o frasco 10 vezes. **Não agitar.**
- Não use a vacina se houver partículas ou descoloração após mistura.

Preparação das doses individuais

- Utilizando uma técnica asséptica, limpe o batoque do frasco com um algodão antisséptico de uso único.
- Retire uma dose única de 0,3 mL.
- Para frascos multidoses de tampa azul escuro (6 doses por frasco):
 - o Após a primeira punção, registre a data e hora apropriadas no frasco e conserve entre 2 °C e 30 °C por até 12 horas. Não volte a congelar.
 - o Cada dose deve conter 0,3 mL de vacina. Seringas e/ou agulhas de baixo volume morto devem ser utilizadas para extrair toda a dose de um único frasco. A seringa de baixo volume morto e a combinação de agulhas devem ter um volume morto não superior a 35 microlitros.
 - o Se a quantidade de vacina restante no frasco não puder fornecer uma dose completa, descarte o frasco e qualquer volume remanescente.

Comirnaty® (diluir antes de usar) para idades de 6 meses a <5 anos, tampa amarela

Manuseio antes da utilização

Os frascos congelados devem ser completamente descongelados antes da utilização. Os frascos congelados devem ser transferidos para uma temperatura entre 2 °C e 8 °C para descongelar. O tempo de descongelamento para embalagens de 10 frascos é de 2 horas.

- Ao mover a vacina para um armazenamento entre 2 °C e 8 °C, atualizar a data de validade na embalagem externa. A data de validade atualizada deve refletir 10 semanas a partir da data de transferência para condições de refrigeração (2 °C a 8 °C) e não exceder o prazo de validade original impresso (Prazo Val.).
- Alternativamente, os frascos individuais congelados podem ser descongelados durante 30 minutos a temperaturas até 30 °C para utilização imediata.
- Se a vacina for recebida entre 2 °C e 8 °C, deve continuar a ser conservada entre 2 °C e 8 °C. Verifique se a embalagem foi previamente atualizada para refletir o prazo de validade refrigerado de 10 semanas.
- Os frascos fechados podem ser armazenados por até 12 horas em temperaturas até 30 °C. O tempo total de armazenamento entre 8 °C e 30 °C, incluindo o armazenamento antes e depois da punção, não deve exceder 24 horas.

Preparação para a administração

Verificação do frasco

Antes da administração, verifique o nome e a dosagem da vacina no rótulo do frasco e a cor da tampa e da borda do rótulo do frasco para garantir que se trata da apresentação pretendida. Verifique se o frasco é de dose única ou multidoses e verifique se o frasco requer diluição.

Antes da diluição

- Depois do frasco descongelado ter atingido a temperatura ambiente, inverter suavemente o frasco 10 vezes antes da diluição.

**Não agitar.**

- Verifique o aspecto da vacina. Antes da diluição, a vacina é uma dispersão límpida a ligeiramente opalescente e pode conter partículas amorfas opacas brancas a esbranquiçadas.

Instruções de diluição

- A vacina descongelada deve ser diluída no seu frasco original com 1,1 mL de solução injetável de cloreto de sódio 9 mg/mL (0,9%), utilizando uma agulha de calibre 21 ou mais estreita e técnicas assépticas.
- Equalize a pressão do frasco antes de retirar a agulha do batoque do frasco, retirando 1,1 mL de ar para a seringa de diluente vazia.
- Inverta suavemente a dispersão diluída 10 vezes. **Não agitar.**
- Verifique o aspecto da vacina após a diluição. Após a mistura, a vacina deve apresentar-se como uma dispersão límpida a ligeiramente opalescente, sem partículas visíveis. Não utilizar a vacina se estiverem presentes partículas ou descoloração.
- Após a diluição, marcar o frasco com a data/hora apropriada, conservar entre 2 °C e 30 °C e utilizar no prazo de 12 horas. Não voltar a congelar.

Preparação de doses individuais

- Utilizando uma técnica asséptica, limpe o batoque do frasco com um swab anti-séptico de uso único.
- Retirar uma dose única. Cada dose deve conter 0,3 mL de vacina. Podem ser utilizadas seringas padrão.
- Se a quantidade de vacina restante no frasco não puder fornecer uma dose completa, descarte o frasco e qualquer volume remanescente.

Descarte

Qualquer medicamento não utilizado ou resíduos devem ser descartados de acordo com as exigências locais.

9. REAÇÕES ADVERSAS**Resumo do perfil de segurança**

A segurança de Comirnaty® foi avaliada em participantes com idade igual ou superior a 5 anos em 3 estudos clínicos conduzido nos Estados Unidos, Europa, Turquia, África do Sul e América do Sul. O Estudo BNT162-01 (Estudo 1) envolveu 60 participantes, de 18 a 55 anos de idade e 36 participantes, de 56 a 85 anos de idade. O Estudo C4591001 (Estudo 2) envolveu aproximadamente 46.000 participantes, com 12 anos de idade ou mais. O Estudo C4591007 (Estudo 3) envolveu aproximadamente 4.600 participantes de 5 a 11 anos de idade (ou seja, 5 a menos de 12 anos de idade). O Estudo 3 também envolveu aproximadamente 3.600 participantes de 2 a 4 anos de idade e 2.200 participantes de 6 meses a 23 meses de idade.

Adicionalmente, 306 participantes existentes da Fase 3, com pelo menos 18 a 55 anos de idade, receberam uma dose de reforço de Comirnaty® aproximadamente 6 meses após a segunda dose na porção de dose de reforço não controlada por placebo do Estudo 2. O perfil de segurança global da dose de reforço foi semelhante ao observado após 2 doses.

No Estudo C4591031 (Estudo 4), um estudo de dose de reforço controlado por placebo, 5.081 participantes com 16 anos de idade ou mais foram recrutados do Estudo 2 para receber uma dose de reforço de Comirnaty® pelo menos 6 meses após a segunda dose. O perfil de segurança geral para a dose de reforço foi semelhante ao observado após 2 doses.

A segurança de Comirnaty® foi avaliada em participantes com 12 anos de idade ou mais em 2 estudos clínicos que incluíram 23.205 participantes (composto por 22.074 participantes com 16 anos de idade ou mais e 1.131 adolescentes com 12 a 15 anos de idade) que receberam pelo menos uma dose de Comirnaty®.

O perfil de segurança global de Comirnaty® em adolescentes de 12 a 15 anos de idade foi semelhante ao observado em participantes de 16 anos de idade ou mais.

Em um subconjunto de participantes do Estudo 3 (Fase 2/3), 2.408 participantes de 5 a 11 anos de idade (ou seja, 5 a menos de 12 anos de idade) receberam uma dose de reforço de Comirnaty® pelo menos 5 meses após completar a série primária. O perfil de segurança global para a dose de reforço foi semelhante ao observado após a série primária.



A segurança do Comirnaty® XFG é inferida a partir dos dados de segurança das vacinas anteriores do Comirnaty®.

Participantes com idade igual ou superior a 16 anos – após 2 doses

No Estudo 2, um total de 22.026 participantes com idade igual ou superior a 16 anos receberam, pelo menos, 1 dose de Comirnaty® e um total de 22.021 participantes com idade igual ou superior a 16 anos receberam placebo (incluindo 138 e 145 adolescentes com 16 e 17 anos de idade nos grupos da vacina e de placebo, respetivamente). Um total de 20.519 participantes com idade igual ou superior a 16 anos receberam 2 doses de Comirnaty®.

No momento da análise do Estudo 2 com um corte de dados de 13 de março de 2021 para o período de acompanhamento cego controlado por placebo até as datas de revelação dos participantes, um total de 25.651 (58,2%) participantes (13.031 Comirnaty® e 12.620 placebo) 16 anos de idade e mais velhos foram acompanhados por ≥ 4 meses após a segunda dose. Isso incluiu um total de 15.111 (7.704 Comirnaty® e 7.407 placebo) participantes de 16 a 55 anos de idade e um total de 10.540 (5.327 Comirnaty® e 5.213 placebo) participantes de 56 anos de idade ou mais.

As reações adversas mais frequentes em participantes com idade igual ou superior a 16 anos que receberam 2 doses (em ordem das frequências mais altas para as mais baixas) foram dor no local de injeção (>80%), fadiga (>60%), cefaleias (>50%), mialgia (>40%), calafrios (>30%), artralgia (>20%), febre e inchaço no local de injeção (>10%) e geralmente foram de intensidade leve ou moderada e resolveram-se alguns dias após a vacinação. Uma frequência inferior de reatogenicidade foi associada à idade mais avançada.

O perfil de segurança em 545 indivíduos que receberam Comirnaty®, e que eram soropositivos para o vírus SARS-CoV-2 no início do estudo, foi semelhante ao observado na população em geral.

O Estudo 2 também incluiu 200 participantes com infecção pelo vírus da imunodeficiência humana estável (HIV) confirmada. O perfil de segurança dos participantes que receberam Comirnaty® (n = 100) nos indivíduos com infecção estável por HIV foi semelhante ao observado na população em geral.

Adolescentes de 12 a 15 anos de idade – após 2 doses

Em uma análise de acompanhamento de segurança a longo prazo no Estudo 2, 2.260 adolescentes (1.131 Comirnaty®; 1.129 placebo) tinham de 12 a 15 anos de idade. Destes, 1.559 adolescentes (786 Comirnaty® e 773 placebo) foram acompanhados por ≥ 4 meses após a segunda dose.

As reações adversas mais frequentes em adolescentes de 12 a 15 anos de idade que receberam 2 doses foram dor no local da injeção (>90%), fadiga e cefaleia (>70%), mialgia e calafrios (>40%), artralgia e febre (>20%).

Crianças de 5 a 11 anos de idade (ou seja, 5 a menos de 12 anos de idade) - após 2 doses

Numa análise do Estudo 3 (Fase 2/3), 4.647 participantes (3.109 Comirnaty® 10 mcg; 1.538 placebo) tinham de 5 a 11 anos de idade (ou seja, 5 a menos de 12 anos de idade). Destes, 2.206 (1.481 Comirnaty® 10 mcg; 725 placebo) participantes foram acompanhados durante pelo menos ≥ 4 meses após a segunda dose no período de acompanhamento cego controlado por placebo. A avaliação de segurança no Estudo 3 está em andamento.

As reações adversas mais frequentes em crianças de 5 a 11 anos de idade (ou seja, 5 a menos de 12 anos de idade) que receberam 2 doses incluíram dor no local da injeção (>80%), fadiga (>50%), cefaleia (>30%), vermelhidão e inchaço no local da injeção ($\geq 20\%$), mialgia, calafrios e diarreia (>10%).

Crianças de 2 a 4 anos de idade – após 3 doses de 3 mcg na série primária

Em uma análise do Estudo 3 (Fase 2/3), 3.541 indivíduos (2.368 Comirnaty® 3 mcg e 1.173 placebo) tinham de 2 a 4 anos de idade. Com base nos dados do período cego de acompanhamento controlado por placebo até a data de corte de dados de 28 de fevereiro de 2023, 1.268 indivíduos de 2 a 4 anos de idade que receberam um curso primário de 3 doses (863 Comirnaty® 3 mcg e 405 placebo) foram acompanhados durante uma mediana de 2,2 meses após a terceira dose.

As reações adversas mais frequentes em crianças de 2 a 4 anos de idade que receberam qualquer dose da série primária incluíram dor no local da injeção e fadiga (>40%), vermelhidão no local da injeção e febre (>10%).

Crianças de 6 a 23 meses de idade – após 3 doses de 3 mcg na série primária

Em uma análise do Estudo 3 (Fase 2/3), 2.176 indivíduos (1.458 Comirnaty® 3 mcg e 718 placebo) tinham 6 a 23 meses de idade. Com base nos dados do período cego de acompanhamento controlado por placebo até a data de



corte de 28 de fevereiro de 2023, 720 indivíduos de 6 a 23 meses de idade que receberam um curso primário de 3 doses (483 Comirnaty® 3 mcg; 237 placebo) foram seguidos durante uma média de 1,7 meses após a terceira dose.

As reações adversas mais frequentes em crianças de 6 a 23 meses de idade que receberam qualquer dose da série primária incluíram irritabilidade (>60%), diminuição do apetite (>30%), sensibilidade no local da injeção (>20%), vermelhidão no local da injeção e febre (>10%).

Participantes com idade igual ou superior a 12 anos - após dose de reforço

Um subconjunto de participantes do Estudo 2 (Fase 2/3) de 306 adultos com pelo menos 18 a 55 anos de idade que completaram o esquema primário de 2 doses de Comirnaty® recebeu uma dose de reforço de Comirnaty® aproximadamente 6 meses (intervalo de 4,8 a 8,0 meses) após receber a Dose 2. Destes, 301 participantes foram acompanhados por ≥ 4 meses após a dose de reforço de Comirnaty®.

As reações adversas mais frequentes nos participantes de 18 a 55 anos de idade foram dor no local da injeção (>80%), fadiga (>60%), cefaleias >40%), mialgia (>30%), calafrios e artralgia (>20%).

No Estudo 4, um estudo de dose de reforço controlado por placebo, os participantes com 16 anos de idade ou mais recrutados do Estudo 2 receberam uma dose de reforço de Comirnaty® (5.081 participantes) ou placebo (5.044 participantes) pelo menos 6 meses após a segunda dose de Comirnaty®. No geral, os participantes que receberam uma dose de reforço tiveram um tempo médio de acompanhamento de 2,8 meses (intervalo de 0,3 a 7,5 meses) após a dose de reforço no período de acompanhamento cego controlado por placebo até a data de corte (08 de fevereiro de 2022). Destes, 1.281 participantes (895 Comirnaty®, 386 placebo) foram acompanhados por ≥ 4 meses após a dose de reforço de Comirnaty®. O perfil global de segurança para a dose de reforço foi semelhante ao observado após 2 doses.

Em outro subconjunto do Estudo 2, 825 adolescentes de 12 a 15 anos de idade que completaram o esquema primário de 2 doses de Comirnaty®, receberam uma dose de reforço de Comirnaty® aproximadamente 11,2 meses (intervalo de 6,3 a 20,1 meses) após receberem a Dose 2. No geral, os participantes que receberam uma dose de reforço tiveram um tempo médio de acompanhamento de 9,5 meses (intervalo de 1,5 a 10,7 meses) com base em dados até a data de corte (3 de novembro de 2022). Nenhuma nova reação adversa de Comirnaty® foi identificada.

Crianças de 5 a 11 anos de idade (ou seja, 5 a menos de 12 anos de idade) – após dose de reforço

Em um subgrupo do Estudo 3, um total de 2.408 crianças de 5 a 11 anos de idade (ou seja, 5 a menos de 12 anos de idade) receberam uma dose de reforço de Comirnaty® 10 mcg pelo menos 5 meses (intervalo de 5,3 a 19,4 meses) após completar a série primária. A análise do subconjunto do Estudo 3 (Fase 2/3) é baseada em dados até a data de corte de 28 de fevereiro de 2023 (tempo médio de acompanhamento de 6,4 meses).

As reações adversas mais frequentes em participantes de 5 a 11 anos de idade (ou seja, 5 a menos de 12 anos de idade) foram dor no local da injeção (>60%), fadiga (>30%), dor de cabeça (>20%), mialgia, calafrios, vermelhidão no local da injeção e inchaço (> 10%).

Participantes com 12 anos de idade ou mais - após doses de reforço subsequentes

A segurança de uma dose de reforço de Comirnaty® em participantes de 12 anos de idade ou mais é inferida a partir de dados de segurança de estudos de uma dose de reforço de Comirnaty® em participantes de 18 anos de idade ou mais.

Em um subconjunto do Estudo 4 (Fase 3), 325 adultos de 18 a ≤55 anos de idade que completaram 3 doses de Comirnaty® receberam um reforço (quarta dose) de Comirnaty® (30 mcg) 90 a 180 dias após receberem a Dose 3. Participantes que receberam um reforço (quarta dose) de Comirnaty® (30 mcg) teve um tempo médio de acompanhamento de 1,4 meses. As reações adversas mais frequentes nesses participantes foram dor no local da injeção (>70%), fadiga (>60%), dor de cabeça (>40%), mialgia e calafrios (>20%) e artralgia (>10%).

Em um subconjunto do Estudo 4 (Fase 3), 305 adultos com mais de 55 anos de idade que completaram 3 doses de Comirnaty® receberam um reforço (quarta dose) de Comirnaty® (30 mcg) 5,3 a 13,1 meses após receberem a Dose 3. Os participantes que receberam um reforço (quarta dose) de Comirnaty® (30 mcg) tiveram um tempo médio de acompanhamento de pelo menos 1,7 meses até a data de corte de dados de 16 de maio de 2022. As reações adversas mais frequentes em participantes com mais de 55 anos de idade foram dor no local da injeção (>60%), fadiga (>40%), dor de cabeça (>20%), mialgia e calafrios (>10%).



Segurança com administração concomitante da vacina

Administração concomitante com a vacina contra influenza sazonal

No Estudo 8 (C4591030), um estudo de Fase 3, participantes de 18 a 64 anos de idade que receberam Comirnaty® (Original) coadministrada com vacina sazonal inativada contra influenza, quadrivalente, seguida 1 mês depois por placebo (n=564) foram comparados aos participantes que receberam uma vacina inativada contra influenza com placebo, seguida 1 mês depois apenas por Comirnaty® (Original) (n=564). Eventos de reatogenicidade foram relatados com mais frequência por participantes que receberam Comirnaty® (Original) coadministrada com vacina sazonal inativada contra influenza, quadrivalente, em comparação com participantes que receberam Comirnaty® (Original) isoladamente, mas no geral os eventos de reatogenicidade foram em sua maioria de gravidade leve a moderada. As reações adversas mais comuns relatadas no grupo de coadministração versus Comirnaty® (Original) isoladamente foram dor no local da injeção (86,2% versus 84,4%, respectivamente), fadiga (64,0% versus 50,8%, respectivamente) e dor de cabeça (47,2% versus 37,8%, respectivamente).

Administração concomitante com vacina pneumocócica conjugada

No Estudo 11 (B7471026), um estudo de Fase 3, em participantes com 65 anos ou mais que receberam uma dose de reforço de Comirnaty® (Original) coadministrada com uma vacina pneumocócica conjugada 20-valente (20vPnC [Prevenar® 20]) (n=187), o perfil de segurança geral foi semelhante ao de Comirnaty® (Original) administrado isoladamente (n=185). Em geral, os eventos de reatogenicidade foram de gravidade geralmente leve a moderada. As reações adversas mais comuns relatadas no grupo de coadministração versus Comirnaty® (Original) isoladamente foram dor no local da injeção (72,4% versus 67,6%, respectivamente), fadiga (54,1% versus 54,6%, respectivamente) e mialgia (32,4% versus 31,9%, respectivamente).

Administração concomitante com uma vacina contra o VSR ou com uma vacina contra o VSR e uma vacina contra gripe em dose alta

No Estudo 12 (C5481001), um estudo de Fase 1/2, participantes com 65 anos ou mais que receberam a vacina contra Comirnaty® Bivalente (Original + Ômicron BA.4/BA.5) e VSR (bivalente, recombinante [Abrysvo®]) coadministrada em um braço mais a vacina contra gripe quadrivalente de dose alta (QIV [Fluzone® HD]) (n=158) ou placebo (n=157) no braço oposto foram comparados a participantes que receberam as vacinas individuais administradas com placebo. O perfil de segurança global foi semelhante com o Comirnaty® Bivalente (Original + Ômicron BA.4/BA.5) administrado isoladamente (n=150).

De modo geral, os eventos de reatogenicidade relatados pelas vacinas administradas concomitantemente foram, na maioria, de gravidade leve a moderada. As reações adversas mais comuns relatadas no grupo de Comirnaty® Bivalente (Original + Ômicron BA.4/BA.5) administrado concomitantemente com a vacina contra o VSR, no grupo de Comirnaty® Bivalente (Original + Ômicron BA.4/BA.5) administrado concomitantemente com a vacina contra o VSR e com o grupo de vacina contra gripe quadrivalente em dose alta, e Comirnaty® Bivalente (Original + Ômicron BA.4/BA.5) isolado foram dor no local da injeção (56,7, 53,8%, e 62,7%, respectivamente) e fadiga (38,9%, 46,8% e 35,3%, respectivamente).

As reações adversas observadas durante os estudos clínicos e experiência pós-autorização estão listadas abaixo de acordo com as seguintes categorias de frequência:

Muito comuns ($\geq 1/10$),

Comuns ($\geq 1/100$ a $< 1/10$),

Incomuns ($\geq 1/1\,000$ a $< 1/100$),

Raras ($\geq 1/10\,000$ a $< 1/1\,000$),

Muito raras ($< 1/10\,000$),

Desconhecidas (não podem ser calculadas a partir dos dados disponíveis).

Tabela 43. Reações adversas em estudos clínicos com Comirnaty® e experiência pós-autorização em indivíduos com 6 meses de idade ou mais

Classe de sistemas de órgãos	Muito comuns (≥ 1/10)	Comuns (≥ 1/100 a < 1/10)	Incomuns (≥ 1/1.000 a < 1/100)	Raras (≥ 1/10.000 a < 1/1.000)	Muito raras (< 1/10.000)	Desconhecidas (não podem ser calculadas a partir dos dados disponíveis)
Distúrbios do sangue e do sistema linfático		Linfadenopatia ^a				
Distúrbios do sistema imunológico			Reações de hipersensibilidade (por exemplo, erupção cutânea ^b , prurido, urticária ^c , angioedema ^c)			Anafilaxia
Distúrbios do metabolismo e nutricionais			Diminuição de apetite ^d			
Distúrbios do foro psiquiátrico	Irritabilidade ^e		Insônia			
Distúrbios do sistema nervoso	Cefaleia; Sonolência ^e		Tontura ^g ; Letargia	Paralisia facial periférica aguda ^f		Parestesia ^g , Hipoestesia ^g
Distúrbios cardíacos					Miocardite ^g , pericardite ^g	
Distúrbios gastrointestinais	Diarreia ^g	Náusea; vômito ^{g,m}				
Distúrbios da pele e tecido subcutâneo			Hiperidrose; suor noturno			Eritema multiforme ^g
Distúrbios musculoesqueléticos e dos tecidos conjuntivos	Artralgia; mialgia		Dor nas extremidades ^h			
Distúrbios do sistema reprodutivo e mamário						Sangramento menstrual aumentado ⁱ
Distúrbios gerais e alterações no local de administração	Dor no local de injeção ^h ; sensibilidade no local da injeção ^e ; fadiga; calafrios; febre ⁱ ; inchaço no local de injeção	Rubor no local de injeção ^k	Astenia; mal-estar geral; prurido no local de injeção			Inchaço extenso do membro vacinado ^g ; Edema facial ^l

a. Nos participantes com 5 anos de idade ou mais, foi relatada uma frequência mais elevada de linfadenopatia após uma dose de reforço (≤ 2,8%) do que após doses primárias (≤ 0,9%) da vacina.

b. A categoria de frequência para erupção cutânea foi comum em participantes de 6 a 23 meses de idade. c. A categoria de frequência para urticária e angioedema foi rara.

d. A categoria de frequência para diminuição de apetite foi comum em participantes de 6 a 23 meses de idade.

e. Irritabilidade, sensibilidade no local de injeção e sonolência pertencem a participantes de 6 a 23 meses de idade.

f. Durante o período de acompanhamento de segurança do ensaio clínico até 14 de Novembro de 2020, foi notificada a ocorrência de paralisia facial periférica aguda (ou paralisia) em quatro participantes no grupo de Comirnaty®. O início da paralisia facial ocorreu no Dia 37 após a Dose 1 (o participante não recebeu a Dose 2) e nos Dias 3, 9, e 48 após a Dose 2. Não foram notificados casos de paralisia facial periférica aguda (ou paralisia) no grupo de placebo.

g. Reações adversas determinadas pós-autorização.

h. Relacionado ao braço que recebeu a vacina.

i. Observou-se uma maior frequência de febre após a segunda dose em comparação com a primeira dose.

j. Edema facial em pessoas vacinadas com histórico de injeção de preenchimentos dermatológicos foi relatado na fase de pós-comercialização.

k. Vermelhidão no local da injeção ocorreu com maior frequência (muito comum) em participantes de 6 meses a 11 anos de idade e em participantes imunocomprometidos com 2 anos de idade ou mais.

l. A maioria dos casos parecia não ser grave e de natureza temporária.

m. A categoria de frequência para vômito foi muito comum em mulheres grávidas a partir dos 18 anos de idade e em participantes imunocomprometidos com 2 a 18 anos de idade.

Tabela 44. Reações adversas por classe de sistema de órgãos e categoria de frequência do CIOMS* listadas em ordem decrescente de gravidade médica dentro de cada categoria de frequência e classe de sistema de órgãos: Indivíduos de 2 a <5 anos de idade (Data de corte de dados: 28 de fevereiro de 2023)

Classe de Sistema de Órgãos	Muito comuns ≥1/10 (≥10%)	Comuns ≥1/100 a <1/10 (≥1% a <10%)	Incomuns ≥1/1.000 a <1/100 (≥0,1% a <1%)	Raras ≥1/10.000 a <1/1.000 (≥0,01% a <0,1%)	Muito raras <1/10.000 (<0,01%)	Frequência desconhecida (não pode ser estimada a partir dos dados disponíveis)
Distúrbios do sangue e do sistema linfático				Linfadenopatia		
Distúrbios do sistema imunológico			Erupção cutânea ^{a,b} ; Urticária ^{a,b}			Anafilaxia ^a
Distúrbios do metabolismo e nutricionais				Diminuição do apetite		
Distúrbios do sistema nervoso		Dor de cabeça				
Distúrbios gastrointestinais	Diarreia ^a	Vômito ^a	Náusea			
Distúrbios musculoesqueléticos e dos tecidos conjuntivos		Artralgia; Mialgia	Dor na extremidade (braço) ^a			
Distúrbios gerais e alterações no local de administração	Febre; Dor no local da injeção; Fadiga; Vermelhidão no local da injeção	Calafrios; Inchaço no local da injeção		Astenia		

* As categorias de frequência do CIOMS são baseadas na incidência bruta do ensaio clínico C4591007 e foram relatadas apenas com um algarismo significativo.

Nota: No momento da data de corte de dados, as seguintes reações não foram relatadas em participantes de 2 a <5 anos de idade no Estudo C4591007: prurido, angioedema, tontura, letargia, miocardite, pericardite, hiperidrose, sudorese noturna e mal-estar, mas ainda são consideradas reações adversas para essa faixa etária.

a. Estas reações adversas foram identificadas no período pós-autorização.

b. Os seguintes eventos são classificados como reações de hipersensibilidade: erupção cutânea e urticária.

Tabela 45. Reações adversas por classe de sistema de órgãos e categoria de frequência do CIOMS* listadas em ordem decrescente de gravidade médica dentro de cada categoria de frequência e classe de sistema de órgãos: Indivíduos de 6 meses a <2 anos de idade (Data de corte de dados: 28 de fevereiro de 2023)

Classe de Sistema de Órgãos	Muito comuns ≥1/10 (≥10%)	Comuns ≥1/100 a <1/10 (≥1% a <10%)	Incomuns ≥1/1.000 a <1/100 (≥0,1% a <1%)	Raras ≥1/10.000 a <1/1.000 (≥0,01% a <0,1%)	Muito raras <1/10.000 (<0,01%)	Frequência desconhecida (não pode ser estimada a partir dos dados disponíveis)
Distúrbios do sangue e do sistema linfático			Linfadenopatia			
Distúrbios do sistema imunológico		Erupção cutânea ^{a,b}	Urticária ^{a,b}			Anafilaxia ^a
Distúrbios do metabolismo e nutricionais	Diminuição do apetite					
Distúrbios psiquiátricos	Irritabilidade					
Distúrbios do sistema nervoso			Dor de cabeça; Letargia			
Distúrbios gastrointestinais		Diarreia ^a ; Vômito ^a				
Distúrbios gerais e alterações no local de administração	Febre; Sensibilidade no local da injeção; Vermelhidão no local da injeção	Inchaço no local da injeção	Fadiga; Calafrios			

* As categorias de frequência do CIOMS são baseadas na incidência bruta do ensaio clínico C4591007 e foram relatadas apenas com um algarismo significativo.

Nota: No momento da data de corte de dados, as seguintes reações não foram relatadas em participantes de 6 meses a <2 anos de idade no Estudo C4591007: prurido, angioedema, tontura, miocardite, pericardite, náusea, hiperidrose, sudorese noturna, mialgia, artralgia, dor nas extremidades (braço), mal-estar, e astenia, mas ainda são consideradas reações adversas para essa faixa etária.

- Estas reações adversas foram identificadas no período pós-autorização.
- Os seguintes eventos são classificados como reações de hipersensibilidade: erupção cutânea e urticária.

Tabela 46. Reações adversas por SOC e categoria de frequência do CIOMS* listadas em ordem decrescente de gravidade médica dentro de cada categoria de frequência e SOC: Indivíduos com experiência por BNT162b2 (18 a 55 anos de idade) que foram re-randomizados para receber 1 reforço (Dose 3) de BNT162b2 (30 mcg) - População de segurança de reforço (Data de corte de dados: 17 de junho de 2021)†

Classes de Sistemas de Órgãos	Muito comuns ≥1/10 (≥10%)	Comuns ≥1/100 a <1/10 (≥1% a <10%)	Incomuns ≥1/1.000 a <1/100 (≥0,1% a <1%)	Raras ≥1/10.000 a <1/1.000 (≥0,01% a <0,1%)	Muito raras <1/10.000 (<0,01%)	Frequência desconhecida (não pode ser estimada a partir dos dados disponíveis)
Distúrbios do sangue e do sistema linfático		Linfadenopatia				
Distúrbios do sistema imunológico			Erupção cutânea ^{a,b}			Anafilaxia ^a
Distúrbios do metabolismo e nutricionais			Diminuição do apetite			
Distúrbios do sistema nervoso	Cefaleia		Tontura ^a			
Distúrbios cardíacos					Miocardite ^a Pericardite ^a	
Distúrbios gastrointestinais		Diarreia ^a Vômito ^a	Náusea			
Distúrbios dos tecidos cutâneos e subcutâneos						
Distúrbios musculoesqueléticos e dos tecidos conjuntivos	Artralgia; mialgia		Dor nas extremidades (braço) ^a			
Distúrbios gerais e alterações no local de administração	Dor no local de injeção; fadiga; calafrios	Febre; inchaço no local de injeção; vermelhidão no local de injeção				

* As categorias de frequência do CIOMS são baseadas na incidência bruta do ensaio clínico C4591001 e foram relatadas com apenas um algarismo significativo.

† A dose de reforço (uma terceira dose) de BNT162b2 30 mcg foi administrada a participantes de 18 a 55 anos de idade.

Nota: Os seguintes eventos não foram relatados na população de segurança de reforço no Estudo C4591001: angioedema, prurido, urticária, mal-estar, letargia, astenia, hiperidrose e sudorese noturna, mas ainda são consideradas reações adversas para essa faixa etária.

a. Estas reações adversas foram identificadas no período pós-autorização.

b. O seguinte evento é classificado como reação de hipersensibilidade: erupção cutânea.

Tabela 47. Reações adversas de não reatogenicidade* por Classe de Sistema de Órgãos e categoria de frequência do CIOMS† listadas em ordem decrescente de gravidade médica dentro de cada categoria de frequência e Classe de Sistema de Órgãos: Estudo C4591031 subestudo A (SSA), indivíduos ≥16 anos de idade que receberam 1 reforço (Dose 3) de BNT162b2 (30 mcg) no Estudo C4591031 SSA (Data de corte de dados: 5 de outubro de 2021)

Classe de Sistema de Órgãos	Muito comuns ≥1/10 (≥10%)	Comuns ≥1/100 a <1/10 (≥1% a <10%)	Incomuns ≥1/1.000 a <1/100 (≥0,1% a <1%)	Raras ≥1/10.000 a <1/1.000 (≥0,01% a <0,1%)	Muito raras <1/10.000 (<0,01%)	Frequência desconhecida (não pode ser estimada a partir dos dados disponíveis)
Distúrbios do sangue e do sistema linfático		Linfadenopatia				
Distúrbios do sistema imunológico			Prurido ^{a,b} ; Erupção cutânea ^{a,b}	Urticária ^{a,b}		Anafilaxia ^a
Distúrbios do metabolismo e nutricionais			Diminuição do apetite			
Distúrbios do sistema nervoso			Tontura ^a ; Letargia			
Distúrbios cardíacos					Miocardite ^a Pericardite ^a	
Distúrbios gastrointestinais			Náusea			
Distúrbios dos tecidos cutâneos e subcutâneos			Hiperidrose; Suor noturno			
Distúrbios musculoesqueléticos e do tecido conjuntivo		Dor nas extremidades (braço) ^a				
Distúrbios gerais e alterações no local de administração			Astenia; Mal-estar			

* Consulte a Tabela 46 para as frequências do reforço (Dose 3) e as categorias de frequência do CIOMS para as reações adversas de reatogenicidade que foram determinadas a partir da população de segurança do reforço do Estudo C4591001 que utilizaram diários eletrônicos: dor de cabeça, diarreia, vômito, mialgia (dor muscular), artralgia (dor nas articulações), dor no local da injeção, fadiga, calafrios, febre, inchaço no local da injeção, vermelhidão no local da injeção.

Nota: O termo preferido febre é um termo de agrupamento que também abrange “aumento da temperatura corporal”.

† As categorias de frequência do CIOMS são baseadas na incidência bruta do ensaio clínico C4591031 e foram relatadas com apenas um algarismo significativo.

Nota: A seguinte reação de não reatogenicidade não foi relatada no Estudo C4591031: angioedema, mas ainda é considerada uma RAM.

- Estas reações adversas foram identificadas no período pós-autorização.
- Os seguintes eventos são classificados como reações de hipersensibilidade: urticária, prurido e erupção cutânea.

Tabela 48. Reações adversas por Classe de Sistema de Órgãos e categoria de frequência do CIOMS* listadas em ordem decrescente de gravidade médica dentro de cada categoria de frequência e Classe de Sistema de Órgãos: Tabela de reações adversas com termos preferidos listados por frequência decrescente dentro de cada Classe de Sistema de Órgãos: Indivíduos de 18 a 55 anos de idade que receberam um reforço (Dose 4) de BNT162b2 30 mcg no Estudo C4591031 Subestudo D (SSD) — População de segurança (Data de corte de dados: 11 de março de 2022)

Classe de Sistema de Órgãos	Muito comuns ≥1/10 (≥10%)	Comuns ≥1/100 a <1/10 (≥1% a <10%)	Incomuns ≥1/1.000 a <1/100 (≥0,1% a <1%)	Raras ≥1/10.000 a <1/1.000 (≥0,01% a <0,1%)	Muito raras <1/10.000 (<0,01%)	Frequência desconhecida (não pode ser estimada a partir dos dados disponíveis)
Distúrbios do sangue e do sistema linfático			Linfadenopatia			
Distúrbios do sistema imunológico						Anafilaxia ^a
Distúrbios do sistema nervoso	Dor de cabeça		Tontura ^a			
Distúrbios cardíacos					Miocardite ^a pericardite ^a	
Distúrbios gastrointestinais	Diarreia ^a	Vômito ^a				
Distúrbios musculoesqueléticos e dos tecidos conjuntivo	Artralgia; Mialgia					
Distúrbios gerais e condições no local de administração	Dor no local da injeção; Fadiga; Calafrios	Febre; Inchaço no local da injeção; Vermelhidão no local da injeção				

* As categorias de frequência do CIOMS são baseadas na incidência bruta de SSD do ensaio clínico C4591031 e foram relatadas com apenas um valor significativo.

Nota: No momento da data de corte de dados, as seguintes reações não foram relatadas na população de segurança no Estudo C4591031 SSD: erupção cutânea, prurido, urticária, angioedema, diminuição do apetite, letargia, náusea, hiperidrose, suores noturnos, dor nas extremidades (braço), mal-estar e astenia, mas ainda são consideradas reações adversas.

a. Essas reações adversas foram identificadas no período pós-autorização.

Tabela 49. Reações adversas por Classe de Sistema de Órgãos e categoria de frequência do CIOMS* listadas em ordem decrescente de gravidade médica dentro de cada categoria de frequência e Classe de Sistema de Órgãos: Indivíduos >55 anos de idade que receberam um reforço (Dose 4) de BNT162b2 30 mcg no Estudo C4591031 Subestudo E (SSE) – Coorte expandida – População de segurança (Data de corte de dados: 16 de maio de 2022)

Classe de Sistema de Órgãos	Muito comuns ≥1/10 (≥10%)	Comuns ≥1/100 a <1/10 (≥1% a <10%)	Incomuns ≥1/1.000 a <1/100 (≥0,1% a <1%)	Raras ≥1/10.000 a <1/1.000 (≥0,01% a <0,1%)	Muito raras <1/10.000 (<0,01%)	Frequência desconhecida (não pode ser estimada a partir dos dados disponíveis)
Distúrbios do sangue e do sistema linfático			Linfadenopatia			
Distúrbios do sistema imunológico						Anafilaxia ^a
Distúrbios do sistema nervoso	Dor de cabeça		Tontura ^a			
Distúrbios cardíacos					Miocardite ^a pericardite ^a	
Distúrbios gastrointestinais		Diarreia ^a ; Vômito ^a	Náusea			
Distúrbios musculoesqueléticos e dos tecidos conjuntivo	Mialgia	Artralgia	Dor nas extremidades (braço) ^a			
Distúrbios gerais e condições no local de administração	Dor no local da injeção; Fadiga; Calafrios	Febre; Inchaço no local da injeção; Vermelhidão no local da injeção				

* As categorias de frequência do CIOMS são baseadas na incidência bruta de SSE do ensaio clínico C4591031 e foram relatadas com apenas um valor significativo.

Nota: No momento da data de corte de dados, as seguintes reações não foram relatadas na população de segurança no Estudo C4591031 SSE: erupção cutânea, prurido, urticária, angioedema, diminuição do apetite, letargia, hiperidrose, suores noturnos, mal-estar e astenia, mas ainda são consideradas reações adversas.

a. Essas reações adversas foram identificadas no período pós-autorização.

Tabela 50. Reações adversas por SOC e categoria de frequência do CIOMS listadas em ordem decrescente de gravidade médica dentro de cada categoria de frequência e SOC: Indivíduos de 5 a 11 anos de idade (ou seja, 5 a menos de 12 anos de idade) que receberam a Dose 3 (Data de corte de dados: 28 de fevereiro de 2023)[†]

Classe de órgãos do sistema	Muito comuns ≥1/10 (≥10%)	Comuns ≥1/100 a <1/10 (≥1% a <10%)	Incomuns ≥1/1.000 a <1/100 (≥0,1% a <1%)	Raras ≥1/10.000 a <1/1.000 (≥0,01% a <0,1%)	Muito raras <1/10.000 (<0,01%)	Frequência desconhecida (não pode ser estimada a partir dos dados disponíveis)
Distúrbios do sistema sanguíneo e linfático		Linfadenopatia				
Distúrbios do sistema imunológico			Erupção cutânea ^{a,b} Urticária ^a			Anafilaxia ^a
Distúrbios do sistema nervoso	Cefaleia		Tontura ^a			
Distúrbios gastrointestinais		Diarreia ^a ; vômito ^a	Náusea			
Distúrbios musculoesqueléticos e dos tecidos conjuntivos	Mialgia	Artralgia	Dor nas extremidades (braço) ^a			
Distúrbios gerais e condições do local de administração	Dor no local da injeção; Fadiga; Calafrios; Inchaço no local da injeção; Vermelhidão no local de injeção	Febre				

* As categorias de frequência do CIOMS são baseadas na incidência bruta do ensaio clínico C4591007 e foram relatadas apenas com um algarismo significativo.

† Dose 3 (dose de reforço) de BNT162b2 10 mcg foi administrada aos participantes de 5 a 11 anos de idade (ou seja, 5 a menos de 12 anos de idade) no Estudo C4591007.

Nota: No momento da data de corte dos dados, as seguintes reações **não** foram relatadas em participantes de 5 a 11 anos de idade (ou seja, 5 a menos de 12 anos de idade) no Estudo C4591007 após a Dose 3: prurido, angioedema, diminuição do apetite, letargia, miocardite, pericardite, suores noturnos, hiperidrose, mal-estar e astenia, mas ainda são consideradas reações adversas para essa faixa etária.

a. Essas reações adversas foram identificadas no período pós-autorização.

b. O evento a seguir é categorizado como uma reação de hipersensibilidade: erupção cutânea e urticária.

Tabela 51. Reações adversas por Classe de Sistema de Órgãos e categoria de frequência do CIOMS* listadas em ordem decrescente de gravidade médica dentro de cada categoria de frequência e SOC: Indivíduos com 18 a 64 anos de idade que receberam BNT162b2 (30 mcg) como segunda Dose de Reforço (Dose 4) coadministrada com SIIV e BNT162b2 (30 mcg) isoladamente (Data de corte: 26 de maio de 2023)

Classes de Sistemas de Órgãos	Muito comuns ≥1/10 (≥10%)		Comuns ≥1/100 a <1/10 (≥1% a <10%)		Incomuns ≥1/1.000 a <1/100 (≥0,1% a <1%)		Raras ≥1/10.000 a <1/1.000 (≥0,01% a <0,1%)		Muito raras <1/10.000 (<0,01%)		Frequência desconhecida (não pode ser estimada a partir dos dados disponíveis)	
	BNT162b2 (30 mcg) e SIIV ^a	BNT162b2 (30 mcg) ^b	BNT162b2 (30 mcg) e SIIV ^a	BNT162b2 (30 mcg) ^b	BNT162b2 (30 mcg) e SIIV ^a	BNT162b2 (30 mcg) ^b	BNT162b2 (30 mcg) e SIIV ^a	BNT162b2 (30 mcg) ^b	BNT162b2 (30 mcg) e SIIV ^a	BNT162b2 (30 mcg) ^b	BNT162b2 (30 mcg) e SIIV ^a	BNT162b2 (30 mcg) ^b
Distúrbios do sangue e do sistema linfático					Linfadenopatia	Linfadenopatia						
Distúrbios do sistema imunológico					Erupção cutânea; prurido	Erupção cutânea						
Distúrbios do metabolismo e nutricionais												
Distúrbios do sistema nervoso	Dor de cabeça	Dor de cabeça			Tontura	Tontura						
Distúrbios cardíacos												
Distúrbios gastrointestinais	Diarreia ^c		Vômito ^c	Diarreia ^c ; Vômito ^c	Náusea	Náusea						
Distúrbios da pele e tecido subcutâneo					Hiperidrose							
Distúrbios musculoesqueléticos e dos tecidos conjuntivos	Mialgia (dor muscular); Artralgia (dor nas articulações)	Mialgia (dor muscular)		Artralgia (dor nas articulações)	Dor nas extremidades (braço)							
Distúrbios gerais e alterações no local de administração	Dor no local de injeção; Fadiga; Calafrios	Dor no local de injeção; Fadiga; Calafrios	Pirexia, Inchaço no local da injeção;	Pirexia, Inchaço no local da injeção;	Mal-estar							



			Vermelhidão no local da injeção	Vermelhidão no local da injeção								
--	--	--	---------------------------------------	---------------------------------------	--	--	--	--	--	--	--	--

* As categorias de frequência do CIOMS são baseadas na incidência bruta do ensaio clínico C4591030 e foi relatada para apenas um algarismo significativo.

- a. Grupo de coadministração.
- b. Grupo de administração separada.
- c. Estas reações adversas foram identificadas no período pós-autorização.

**Período pós-comercialização:**

Casos de sintomas gripais (como dor orofaríngea, coriza, congestão nasal, tosse), fotofobia, dor ocular, tontura, disgeusia, tinido e parestesia foram identificados no período pós-comercialização.

Populações especiais**Mulheres grávidas e bebês nascidos de participantes mães - após 2 doses de Comirnaty®**

O Estudo C4591015 (Estudo 9), um estudo de Fase 2/3, controlado por placebo, avaliou Comirnaty® ou placebo administrado em duas doses, com aproximadamente 21 dias de intervalo, em mulheres grávidas com 18 anos de idade ou mais, com a primeira dose administrada em 24 a 34 semanas de gestação. Ao todo, 346 mulheres grávidas receberam Comirnaty® (n=173) ou placebo (n=173).

As reações adversas mais frequentes em mulheres grávidas que receberam qualquer dose da série primária com Comirnaty® incluíram dor no local da injeção (>80%), fadiga (>60%), dor de cabeça (>50%), mialgia (>30%), arrepios, artralgia e inchaço no local da injeção (>10%).

O perfil de segurança em mulheres grávidas que receberam Comirnaty® foi similar ao de participantes não grávidas em outros estudos clínicos, sem reações adversas recém-identificadas.

No Estudo 9, a segurança em bebês nascidos de participantes mães que receberam Comirnaty® (n=167) ou placebo (n=168) foi avaliada no nascimento e até 6 meses após o nascimento. Não foram identificados problemas de segurança que fossem atribuíveis à vacinação materna com Comirnaty®.

Participantes imunocomprometidos (adultos e crianças)

No estudo C4591024 (Estudo 10), 37 participantes de 2 a 4 anos de idade, 65 participantes de 5 a <12 anos de idade, 15 participantes de 12 a <17 anos de idade e 7 participantes de 18 anos de idade ou mais de 5 diferentes subgrupos de doenças imunocomprometidas (terapia imunomodulatória, transplante de órgãos sólidos, transplante de células-tronco, câncer de pulmão de não pequenas células (CPNPC)/leucemia linfocítica crônica (LLC) e hemodiálise) receberam pelo menos 1 e até 4 doses de Comirnaty® (as Doses 1 e 2 foram separadas por 21 dias, as Doses 2 e 3 foram separadas por 28 dias e a Dose 4 foi administrada 3 a 6 meses após a Dose 3).

O perfil de segurança em participantes imunocomprometidos com dois anos ou mais de idade que receberam Comirnaty® foi semelhante ao de participantes não imunocomprometidos em outros estudos clínicos, sem reações adversas recém-identificadas.

Notificação de suspeitas de reações adversas

A notificação de suspeitas de reações adversas após a autorização do medicamento é importante. Isto permite um monitoramento contínuo da relação risco-benefício do medicamento. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas e que incluam o número de lote se disponível.

Atenção: este produto é um medicamento novo e, embora as pesquisas tenham indicado eficácia e segurança aceitáveis, mesmo que indicado e utilizado corretamente, podem ocorrer eventos adversos imprevisíveis ou desconhecidos. Nesse caso, notifique os eventos adversos pelo Sistema VigiMed, disponível no Portal da Anvisa.

10. SUPERDOSE

Em ensaios clínicos, os participantes que receberam até 2 vezes a dose recomendada de Comirnaty® não apresentaram aumento na reatogenicidade ou eventos adversos.

Na experiência pós-autorização, houve relatos de doses de Comirnaty® superiores às recomendadas. Em geral, os eventos adversos notificados com sobredosagens foram semelhantes ao perfil de reações adversas conhecido de Comirnaty®.

Em caso de sobredosagem, recomenda-se o monitoramento dos sinais vitais e o tratamento sintomático individualizado.

Em caso de intoxicação ligue para 0800 722 6001, se você precisar de mais orientações.



III – DIZERES LEGAIS

Registro: 1.2110.0481

Produzido por:
Pfizer Manufacturing Belgium NV
Puurs-Sint-Amands – Bélgica

Importado por:
Pfizer Brasil Ltda.
Rodovia Presidente Castelo Branco, nº 32501, km 32,5
CEP 06696-000 – Itapevi – SP

Registrado por:
Pfizer Brasil Ltda.
Rua Alexandre Dumas, 1.860
CEP 04717-904 – São Paulo – SP
CNPJ nº 61.072.393/0001-33

VENDA SOB PRESCRIÇÃO

Esta bula foi aprovada pela ANVISA em 08/09/2026

CDS29_v5

Fale | **0800-7701575**
Pfizer | www.pfizer.com.br

