

Comirnaty® vacina covid-19

I - IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

Nome comercial: Comirnaty®

Nome genérico: vacina covid-19

APRESENTAÇÕES

Comirnaty® (diluir antes de usar) para idades acima de 12 anos 30 µg/dose: cada frasco contém 0,45 mL de suspensão injetável concentrada (6 doses/frasco) em embalagens com 195 frascos com tampa roxa.

Comirnaty® (diluir antes de usar) para crianças de 5 a 11 anos de idade (ou seja, 5 a menos de 12 anos de idade) 10 µg/dose: cada frasco contém 1,3 mL de suspensão injetável concentrada (10 doses/frasco) em embalagens com 10 frascos com tampa laranja.

Comirnaty® (diluir antes de usar) para idades entre 6 meses e menos de 5 anos 3 µg/dose: cada frasco contém 0,4 mL de suspensão injetável concentrada (10 doses/frasco) em embalagens com 10 frascos com tampa de cor vinho.

VIA DE ADMINISTRAÇÃO: USO INTRAMUSCULAR

USO ADULTO E PEDIÁTRICO (A PARTIR DE 6 MESES DE IDADE)

COMPOSIÇÃO

Comirnaty® (diluir antes de usar) para pessoas com 12 anos de idade ou mais, tampa roxa:

Cada dose da vacina diluída (0,3 mL) contém:

vacina covid-19*30 µg

Excipientes** q.s.p.

*Comirnaty® é composto de RNA mensageiro (mRNA) de cadeia simples, embebido 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 vírus da síndrome respiratória aguda grave (SARS-CoV-2) (Original).

**Excipientes: di-hexildecanoato de di-hexilaminobutanol, ditetradecilmetoxipolietilenoglicolacetamida, levoalfafosfatidilcolina distearoila, colesterol, sacarose, cloreto de sódio, cloreto de potássio, fosfato de sódio dibásico di-hidratado, fosfato de potássio monobásico, água para injetáveis, hidróxido de sódio^a e ácido clorídrico^a.

^a = para ajuste de pH.

Comirnaty® (diluir antes de usar) para crianças de 5 a 11 anos de idade (ou seja, 5 a menos de 12 anos de idade), tampa laranja:

Cada dose da vacina diluída (0,2 mL) contém:

vacina covid-19*10 µg

Excipientes** q.s.p.

*Comirnaty® é composto de RNA mensageiro (mRNA) de cadeia simples, embebido 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 vírus da síndrome respiratória aguda grave (SARS-CoV-2) (Original).

**Excipientes: di-hexildecanoato de di-hexilaminobutanol, ditetradecilmetoxipolietilenoglicolacetamida, 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 de cor vinho:

Cada dose da vacina diluída (0,2 mL) contém:

vacina covid-19* 3 µg

Excipientes** q.s.p.

*Comirnaty® é composto de RNA mensageiro (mRNA) de cadeia simples, embebido 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 vírus da síndrome respiratória aguda grave (SARS-CoV-2) (Original).

**Excipientes: di-hexildecanoato de di-hexilaminobutanol, ditetradecilmetoxipolietilenoglicolacetamida, 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

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 1 apresenta as características demográficas específicas da população estudada.

Tabela 1. 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)
16 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		
Hispânico ou Latino	4886 (26,8)	4857 (26,4)
Não Hispânico 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, cardiomiopatia 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 2.

Tabela 2. 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.

- 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.
- Não foram identificados casos confirmados nos adolescentes com 12 a 15 anos de idade.
- 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
- 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.
- 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 3.

Tabela 3. 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® N ^a =18.198	Placebo N ^a =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.

- 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 a eficácia da vacina é determinado com base no método Clopper e Pearson ajustado ao tempo de vigilância.
- 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 4.

Tabela 4. 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 vigiância^c (n2^d)	Placebo N^a=21.096 Casos n1^b Tempo de vigiância^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 vigiância^c (n2^d)	Placebo N^a=22.320 Casos n1^b Tempo de vigiância^c (n2^d)	Eficácia da Vacina % (IC de 95%^e)
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 vigiância 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 vigiância.
- 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 vigiância.
- 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 5 e na Tabela 6.

Tabela 5. 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			
Hispânico ou Latino	29 1,786 (5161)	241 1,711 (5120)	88,5 (83,0, 92,4)
Não Hispânico 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)

Tabela 5. 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
-----------------	--	---	---

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 6. 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			
Hispânico ou Latino	32 1,862 (5408)	245 1,794 (5391)	87,4 (81,8, 91,6)
Não Hispânico 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)

Tabela 6. 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
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)
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 7.

Tabela 7. 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 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)
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	76	94,7

Tabela 7. 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)	
	1,189 (9381)	1,197 (9482)	(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.
- De risco é definido como tendo pelo menos 1 da categoria no Índice de Comorbidade de Charlson (ICC) ou obesidade (IMC ≥30 kg/m²).
- Obeso é definido como IMC ≥30 kg/m².

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 8 e na Tabela 9.

Tabela 8. 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 n ^{1b} Tempo de vigilância ^c (n ^{2d})	Placebo N ^a =21.096 Casos n ^{1b} Tempo de vigilância ^c (n ^{2d})	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)

Tabela 8. 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
----------	---	--	--

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^o ou superior. Consulte os gráficos de crescimento CDC em https://www.cdc.gov/growthcharts/html_charts/bmiagerev.htm.

Tabela 9. 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)

Tabela 9. 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
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			
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 10), 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 10. 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.

a. n1 = número de participantes que correspondem à definição do desfecho de avaliação.

- b. n2 = número de participantes sob risco para o desfecho de avaliação.
- c. 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.
- d. 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.
- e. 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 11.

Tabela 11. 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.

- 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. n_2 = Número de indivíduos sob risco para o desfecho de avaliação.
- e. 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). 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 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 12 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 12: 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		
Hispânico ou Latino	243 (18,6)	130 (19,6)
Não Hispânico 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 95º percentil).

Os resultados descritivos 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 13. 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 13: 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 vigilância^c (n2^d)	Placebo N^a=663 Casos n1^b Tempo de vigilância^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 vigilância 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 vigilância.

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

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 14 e Tabela 15).

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 14. 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 [®]		1 mês após a dose de reforço - 1 mês após a Dose 2	Atendeu ao objetivo de não inferioridade ^d (S/N)
		Ponto de tempo de amostragem			
		1 mês após a dose de reforço	1 mês após a Dose 2		
		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.
- a. n = número de participantes com resultados de doseamento válidos e determinados em ambos os pontos de tempo de amostragem dentro da janela especificada.
- b. 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 $0,5 \times \text{LLOQ}$.
- c. 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).
- d. 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 $\geq 0,80$.
- e. 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 15. 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 [®]		Diferença (1 mês após a dose de reforço - 1 mês após a Dose 2)	Atendeu ao objetivo de não inferioridade ^f (S/N)
		Ponto de tempo de amostragem			
		1 mês após dose de reforço	1 mês após a Dose 2	n ^b % (IC de 95% ^c)	
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.

- 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.
- n = Número de participantes com resposta sorológica para o doseamento indicado no ponto de tempo de dose/amostragem determinado.
- IC bilateral exato com base no método Clopper e Pearson.
- Diferença em proporções, expressa em percentagem (1 mês após a dose de reforço - 1 mês após a Dose 2).
- IC bilateral de Wald ajustado para a diferença nas proporções, expressa em percentagem.
- A não inferioridade é declarada se o limite inferior do IC bilateral de 97,5% para a diferença percentual for $> -10\%$.
- 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 5 de outubro de 2021, que representa uma mediana de 2,5 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 16.

Tabela 16: 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 = 4695 Casos n1^b Tempo de vigilância^c (n2^d)	Placebo N^a = 4671 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	6 0,823 (4659)	123 0,792 (4614)	95,3 (89,5, 98,3)
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 = 4993 Casos n1^b Tempo de vigilância^c (n2^d)	Placebo N^a = 4952 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	7 0,871 (4934)	124 0,835 (4863)	94,6 (88,5, 97,9)

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 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 µg 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 17. Resumo da Média Geométrica dos Títulos/Concentrações - População de Imunogenicidade - Fase 2 - Dose 2

		Grupo da vacina (como randomizado)							
		BNT162b2 (30 µg)						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 18. Resumo dos Aumentos das Medias Geométricas Desde Antes da Vacinação para Cada Tempo - População de Imunogenicidade Avaliável Dose 2 - Fase 2

		Grupo da vacina (como randomizado)							
		BNT162b2 (30 µg)						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 19. Resumo dos Títulos Geométricos Médios/Concentrações por Status Inicial ao SARS-CoV-2 - Fase 2 - População de Imunogenicidade Avaliação com a Dose 2

Teste	Dose/ Tempo de amostragem ^a	Status inicial ao SARS-CoV-2 ^b	Grupo da vacina (como randomizado)							
			BNT162b2 (30 µg)				Placebo			
			18-55 anos		56-85 anos		18-85 anos		18-85 anos	
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 dos títulos de neutralização de 50% do SARS-CoV-2 (NT50) 1 mês após a Dose 2 em um subconjunto de participantes selecionados aleatoriamente demonstrou eficácia por imunobridging 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 imunobridging 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 20.

Tabela 20. 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 imunobridging ^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).
- Imunobridging 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 $\geq 0,8$.
- 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 21.

Tabela 21. Diferença nas porcentagens de participantes com resposta sorológica - participantes sem* evidência de infecção até 1 mês após a Dose 2 - Subconjunto imunobridging - 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

Ensaio	Período de tempo ^b	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	n ^c (%) (IC de 95% ^d)	n ^c (%) (IC de 95% ^d)
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.
- Imunobridging 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

Uma análise descritiva de eficácia foi realizada através da população combinada de participantes de 6 meses a <5 anos de idade com base em casos confirmados entre 992 participantes no grupo Comirnaty[®] e 464 participantes no grupo placebo que receberam as 3 doses da intervenção do estudo durante o período de acompanhamento cego. A eficácia da vacina observada a partir de pelo menos 7 dias após a Dose 3 até a data de corte de dados (29 de

abril de 2022) foi de 80,3% (IC bilateral de 95%: 13,9, 96,7) com base em 3 casos no grupo Comirnaty® e 7 casos no grupo placebo, ajustado para o tempo de vigilância (observando a proporção de randomização de 2:1).

Crianças de 2 a 4 anos de idade – após 3 doses

Uma análise descritiva de eficácia do Estudo 3 foi realizada em participantes de 2 a 4 anos de idade. Esta análise avaliou casos sintomáticos confirmados de COVID-19 acumulados até uma data de corte de dados de 29 de abril de 2022.

A Tabela 22 apresenta as características demográficas específicas dos participantes de 2 a 4 anos de idade que receberam 3 doses de Comirnaty® (3 mcg modRNA) ou placebo.

Tabela 22. Características demográficas – Fase 2/3 – Participantes 2 a 4 anos de idade – População de eficácia totalmente disponível da Dose 3

	Comirnaty® 3 mcg/Dose (N^a=606) n^b (%)	Placebo (N^a=280) n^b (%)
Sexo		
Masculino	290 (47,9)	124 (44,3)
Feminino	316 (52,1)	156 (55,7)
Idade na vacinação (anos)		
Média (DP)	2,9 (0,77)	2,9 (0,75)
Mediana	3,0	3,0
Mín, máx	(2, 4)	(2, 4)
Raça		
Branco	455 (75,1)	219 (78,2)
Negro ou afro-americano	29 (4,8)	13 (4,6)
Índio americano ou nativo do Alasca	0	2 (0,7)
Asiático	64 (10,6)	26 (9,3)
Havaiano Nativo ou outra Ilha do Pacífico	1 (0,2)	0
Outros ^c	57 (9,4)	20 (7,1)
Etnia		
Hispânico ou latino	77 (12,7)	36 (12,9)
Não hispânico ou latino	528 (87,1)	244 (87,1)
Não reportado	1 (0,2)	0
Comorbidades^d		
Sim	71 (11,7)	42 (15,0)
Não	535 (88,3)	238 (85,0)

Abreviações: IMC = massa corporal, DP = desvio padrão.

- N = Número de participantes no grupo especificado da população de eficácia totalmente disponível da Dose 3. Esse valor é o denominador para os cálculos de porcentagem. A população de eficácia totalmente disponível da Dose 3 incluiu todos os participantes randomizados que receberam 3 doses de Comirnaty® (3 mcg modRNA) ou placebo.
- 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 Relatório Semanal de Morbidade e Mortalidade 69(32);1081-1088 e/ou obesidade (IMC ≥95º percentil).

Os resultados descritivos da eficácia da vacina após a Dose 3 em participantes de 2 a 4 anos de idade são apresentados na Tabela 23.

Tabela 23. Eficácia da vacina - Primeira ocorrência de COVID-19 a partir de 7 dias após a Dose 3 - Fase 2/3 - Participantes de 2 a 4 anos de idade - População de eficácia totalmente disponível da Dose 3 (período de acompanhamento cego)

	Comirnaty® 3 mcg/Dose N^a=606 Casos n1^b Tempo de vigilância^c (n2^d)	Placebo N^a=280 Casos n1^b Tempo de vigilância^c (n2^d)	Eficácia da vacina (%) (IC 95%^e)
Primeira ocorrência de COVID-19 a partir de 7 dias após a Dose 3	2 0,056 (481)	5 0,025 (209)	82,3 (-8,0, 98,3)

Abreviação: EV = eficácia da vacina.

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, vômitos, incapacidade de comer/alimentação deficiente).

- 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 de 95% para a EV é determinado com base no método de Clopper e Pearson ajustado para o tempo de vigilância.

Foi realizada avaliação adicional da eficácia da vacina para casos confirmados pelo menos 7 dias após a Dose 2 e antes da Dose 3. Na população de eficácia avaliável em participantes sem evidência prévia de infecção por SARS-CoV-2 antes ou durante o regime de vacinação, a eficácia da vacina observada a partir de pelo menos 7 dias após a Dose 2 e antes da Dose 3 foi de 35,9% (IC bilateral de 95%: 11,0 %, 53,7%). A eficácia da vacina em participantes com ou sem evidência prévia de infecção por SARS CoV-2 antes ou durante o regime de vacinação foi semelhante.

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.

Crítérios graves de COVID-19 (conforme descrito no protocolo, com base na definição do FDA e modificado para crianças) foram cumpridos em 7 casos (6 Comirnaty® e 1 placebo) entre os participantes de 2 a 4 anos de idade, dos quais 5 dos 6 casos no grupo Comirnaty® atendeu a um único critério de aumento da frequência cardíaca ou respiratória e 1 caso no grupo placebo atendeu a um único critério de diminuição da saturação periférica de oxigênio (88% em ar ambiente). Nenhum dos casos acumulados preencheu os critérios para síndrome inflamatória multissistêmica em crianças (MIS-C).

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 24 apresenta as características demográficas específicas na população de imunogenicidade avaliável estudada.

Tabela 24. 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		
Hispânico ou latino	16 (11,2)	51 (30,0)
Não hispânico 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.

Os títulos de anticorpos neutralizantes de 50% de SARS-CoV-2 (NT50) 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 doses, 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 25 e Tabela 26, respectivamente).

Tabela 25. 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_WAI/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 26. 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 $\geq 4 \times \text{LLOQ}$ 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, 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 Omicron 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 Omicron foram 164,2 em 1 mês após a Dose 3.

Bebês de 6 a 23 meses de idade – após 3 doses

Uma análise descritiva de eficácia do Estudo 3 foi realizada em participantes de 6 a 23 meses de idade. Esta análise avaliou casos sintomáticos confirmados de COVID-19 acumulados até uma data de corte de dados de 29 de abril de 2022.

A Tabela 27 apresenta as características demográficas específicas dos participantes de 6 a 23 meses de idade que receberam 3 doses de Comirnaty® (3 mcg modRNA) ou placebo.

Tabela 27. Características demográficas – Fase 2/3 – Participantes 6 a 23 meses de idade – Eficácia Totalmente Disponível População da Dose 3

	Comirnaty® 3 mcg/Dose (N^a=386) n^b (%)	Placebo (N^a=184) n^b (%)
Sexo		
Masculino	189 (49,0)	79 (42,9)
Feminino	197 (51,0)	105 (57,1)
Idade na vacinação (meses)		
Média (SD)	15,4 (4,92)	15,2 (5,14)
Mediana	16,0	15,5
Mín, máx	(6, 23)	(6, 23)

	Comirnaty® 3 mcg/Dose (N^a=386) n^b (%)	Placebo (N^a=184) n^b (%)
Raça		
Branco	290 (75,1)	136 (73,9)
Negro ou afro-americano	10 (2,6)	11 (6,0)
Índio americano ou nativo do Alasca	1 (0,3)	0
Asiático	42 (10,9)	17 (9,2)
Outros ^c	43 (11,1)	20 (10,9)
Etnia		
Hispânico ou latino	40 (10,4)	13 (7,1)
Não hispânico ou latino	344 (89,1)	169 (91,8)
Não reportado	2 (0,5)	2 (1,1)
Comorbidades^d		
Sim	17 (4,4)	9 (4,9)
Não	369 (95,6)	175 (95,1)

Abreviatura: DP = desvio padrão.

- N = Número de participantes no grupo especificado da população de eficácia totalmente disponível da Dose 3. Esse valor é o denominador para os cálculos de porcentagem. A população de eficácia disponível da Dose 3 incluiu todos os participantes randomizados que receberam 3 doses de Comirnaty® (3 mcg modRNA) ou placebo.
- 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 de COVID-19: definido como participantes que tiveram pelo menos 1 das comorbidades pré-especificadas com base no Morbidity and Mortality Weekly Report 69(32);1081-1088.

Os resultados descritivos da eficácia da vacina após a dose 3 em participantes de 6 a 23 meses de idade são apresentados na Tabela 28.

Tabela 28. Eficácia da vacina – Primeira ocorrência de COVID-19 a partir de 7 dias após a Dose 3 – Fase 2/3 – Participantes de 6 a 23 meses de idade –População de eficácia totalmente disponível da Dose 3 (período de acompanhamento cego)

	Comirnaty® 3 mcg/Dose N^a=386 Casos n1^b Tempo de vigilância^c (n2^d)	Placebo N^a=184 Casos n1^b Tempo de vigilância^c (n2^d)	Eficácia da vacina (%) (IC 95%^e)
Primeira ocorrência de COVID-19 a partir de 7 dias após a Dose 3	1 0,030 (277)	2 0,015 (139)	75,5 (-370,1, 99,6)

Abreviações: EV = eficácia da vacina.

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, vômitos, incapacidade de comer/alimentação deficiente).

- 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.

Foi realizada avaliação adicional da eficácia da vacina para casos confirmados pelo menos 7 dias após a Dose 2 e antes da Dose 3. Na população de eficácia avaliável em participantes sem evidência prévia de infecção por SARS-CoV-2 antes ou durante o regime de vacinação, a eficácia da vacina observada de pelo menos 7 dias após a Dose 2 e antes da Dose 3 foi de 16,1% (IC bilateral de 95%: -24,9%, 43,1%). A eficácia da vacina em participantes com ou sem evidência prévia de infecção por SARS-CoV-2 antes ou durante o regime de vacinação foi semelhante.

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.

Um participante do grupo placebo confirmou COVID-19 que atendeu a um único critério de caso grave descrito no protocolo (aumento da frequência cardíaca [172 bpm]). Nenhum dos casos acumulados preencheu os critérios para síndrome inflamatória multissistêmica em crianças (MIS-C).

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 29 apresenta as características demográficas específicas na população de imunogenicidade avaliável estudada.

Tabela 29. 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.

- 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.

Os títulos de anticorpos neutralizantes 50% (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 30 e Tabela 31, respectivamente).

Tabela 30. 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 31. 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®	
	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% ^e)	n ^b (%) (IC 95% ^e)	Diferença nas taxas de sororesposta % ^d (IC 95% ^e) (6 a 23 meses de idade menos 16 a 25 anos de idade) ^f
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 $\geq 4 \times$ 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.

- 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 (6 a 23 meses 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 Omicron 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 Omicron 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 Omicron 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 32.

Tabela 32: 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 Omicron e a cepa de referência foram 614,4 e 1702,8, respectivamente (ver Tabela 33).

Para a variante Ômicron, os títulos neutralizantes após a vacinação de reforço (1 mês após a Dose 3) aumentaram 22 vezes em relação às 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 33: 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

Análise	Ponto de tempo ^b	10 mcg de Comirnaty®/Dose	
		Grupo de Vacinas (como Randomizado)	
		n ^b	GMTc (IC de 95% ^c)
SARS-COV-2 FFRNT- cepa B.1.1.529 (Omicron) - 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 (esfregão 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 (esfregão 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 $0,5 \times \text{LLOQ}$.

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 antígenicamente 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

A eficácia, a segurança e a imunogenicidade da vacina não foram avaliadas em indivíduos imunocomprometidos, incluindo aqueles recebendo tratamento imunossupressor. A eficácia de Comirnaty® pode ser inferior em indivíduos imunocomprometidos.

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 receberem a vacina. É possível que os indivíduos não fiquem totalmente protegidos até 7 dias após a segunda dose da vacina de tampa laranja ou roxa e 7 dias após série primária de 3 doses da vacina de tampa de cor vinho.

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

Os dados disponíveis sobre a utilização de Comirnaty® em mulheres grávidas são limitados. 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.

Lactação

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

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

Esta vacina não deve ser usada por mulheres grávidas, ou que estejam amamentando, sem orientação médica ou do cirurgião dentista.

Atenção: Este medicamento contém Açúcar, portanto, deve ser usado com cautela em portadores de Diabetes.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Não foram realizados estudos de interação.

A administração concomitante de Comirnaty® com outras vacinas não foi estudada.

É recomendado que sejam seguidas as recomendações locais.

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

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

Comirnaty® (diluir antes de usar) para pessoas com 12 anos de idade ou mais, tampa roxa

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.

Quando estiver pronto para descongelar ou usar a vacina:

- As bandejas com tampas abertas contendo os frascos, ou as bandejas contendo menos de 195 frascos, quando retiradas do compartimento de congelamento (< -60 °C) podem permanecer à temperatura ambiente (< 25 °C) por até 3 minutos para retirada dos frascos ou para a transferência entre ambientes de temperatura ultrabaixa.
- Uma vez retirado da bandeja, o frasco deve ser descongelado para utilização.
- Após exposição à temperatura ambiente, quando as bandejas de frascos retornarem ao compartimento de congelamento, elas devem permanecer no compartimento de congelamento durante, pelo menos, 2 horas antes de serem removidas novamente.

Para condições de conservação após descongelamento e diluição do medicamento, vide subitem Prazo de validade de Comirnaty® (diluir antes de usar) para pessoas com 12 anos de idade ou mais, tampa roxa.

Prazo de validade de Comirnaty® (diluir antes de usar) para pessoas com 12 anos de idade ou mais, tampa roxa

Frasco fechado

15 meses a temperatura entre -90 °C e -60 °C.

Alternativamente, os frascos fechados podem ser armazenados e transportados entre -25 °C a -15 °C por um período único de até 2 semanas e podem retornar a -90 °C a -60 °C.

Uma vez retirada do armazenamento de congelamento, a vacina fechada pode ser armazenada por até 1 mês entre 2 °C e 8 °C. Dentro do prazo de validade de 1 mês a 2 °C a 8 °C, até 48 horas podem ser usadas para o transporte. Antes do uso, a vacina fechada pode ser armazenada por até 2 horas a temperatura até 30 °C.

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

Tratamento de variações de temperatura, uma vez removido do congelador

Os dados de estabilidade indicam que o frasco fechado é estável por até:

- 24 horas quando armazenado em temperaturas de -3 °C a 2 °C.
- um total de 4 horas quando armazenado em temperaturas de 8 °C a 30 °C; isto inclui as 2 horas a temperatura até 30 °C como detalhado acima.

Essas informações têm como objetivo orientar os profissionais de saúde apenas em caso de variação temporária de temperatura.

Transferência entre ambientes de temperatura ultrabaixa (<-60° C)

- As bandejas de frascos com tampa fechada, contendo 195 frascos, quando removidas do compartimento de congelamento (<-60 °C) podem permanecer em temperatura ambiente (<25 °C) por até 5 minutos para transferência entre ambientes de temperatura ultrabaixa.
- Após exposição à temperatura ambiente, quando as bandejas de frascos retornarem ao compartimento de congelamento, elas devem permanecer no compartimento de congelamento durante, pelo menos, 2 horas antes de serem removidas novamente.

Transferência de frascos congelados armazenados entre -25 °C a -15 °C

- As bandejas de frascos com tampa fechada, contendo 195 frascos, quando removidas do compartimento de congelamento (-25 °C a -15 °C) podem permanecer em temperatura de até 25 °C por até 3 minutos.
- As bandejas de frascos com tampa aberta ou bandejas de frascos contendo menos de 195 frascos, removidos do compartimento de congelamento (-25 °C a -15 °C), podem permanecer em temperatura de até 25 °C por até 1 minuto.

Uma vez que o frasco é removido da bandeja de frascos, ele deve ser descongelado para uso.

Medicamento diluído

A estabilidade química e física, incluindo durante o transporte, foi demonstrada durante 6 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 vacina deve ser utilizada imediatamente. É fortemente recomendado que o produto diluído seja mantido entre 2-8 °C, considerando as possíveis variações climáticas. O produto diluído não utilizado no período de 6 horas deverá ser descartado.

Comirnaty® (diluir antes de usar) para crianças de 5 a 11 anos de idade (ou seja, 5 a menos de 12 anos de idade), tampa laranja

Comirnaty® (diluir antes de usar) para crianças de 5 a 11 anos de idade (ou seja, 5 a menos de 12 anos de idade), tampa laranja, 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 (EXP). 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 “EXP”.

A vacina pode ser 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 a 8 °C, o prazo de validade atualizado deve ser escrito na embalagem externa e a vacina deve ser usada ou descartada dentro do prazo de validade atualizado. 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 crianças de 5 a 11 anos de idade (ou seja, 5 a menos de 12 anos de idade), tampa laranja

Frasco fechado

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

Comirnaty® (diluir antes de usar) para crianças de 5 a 11 anos de idade (ou seja, 5 a menos de 12 anos de idade), tampa laranja, pode ser 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 dentro do prazo de validade de 12 meses.

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 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. 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 a 2 °C a 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.

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

Comirnaty® (diluir antes de usar) para idades de 6 meses a <5 anos, tampa de cor vinho, 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 (EXP). 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 "EXP".

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 de cor vinho

Frasco fechado

12 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 de cor vinho, 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 (EXP).

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 a 2 °C a 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: dispersão congelada branca a esbranquiçada.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

Posologia

Pessoas com 12 anos de idade ou mais

Comirnaty® (diluir antes de usar) (para pessoas com 12 anos de idade ou mais), tampa roxa, é administrada por via intramuscular como uma série primária de 2 doses (0,3 mL cada) com um intervalo recomendado de 21 dias (3 semanas), vide item 2. Resultados de Eficácia.

Dose de reforço em indivíduos com idade igual ou superior a 12 anos

Uma dose de reforço de Comirnaty® (para pessoas com 12 anos de idade ou mais), tampa roxa, pode ser administrada por via intramuscular após pelo menos 6 meses após a segunda dose em indivíduos com 12 anos de idade ou mais. A decisão de quando e para quem implementar uma dose de reforço de Comirnaty® (para pessoas com 12 anos de idade ou mais), tampa roxa, deve ser feita com base nos dados de efetividade da vacina disponíveis, levando em consideração dados de segurança limitados. Não foi estabelecida a intercambialidade de Comirnaty® (para pessoas com 12 anos de idade ou mais), tampa roxa, com outras vacinas contra COVID-19 para completar a série de vacinação primária ou a dose de reforço. Os indivíduos que tenham recebido uma dose de Comirnaty® (para pessoas com 12 anos de idade ou mais), tampa roxa, devem receber uma segunda dose de Comirnaty® (para pessoas com 12 anos de idade ou mais), tampa roxa, para completar a série de vacinação primária.

Comirnaty® (diluir antes de usar) (para pessoas com 12 anos de idade ou mais), tampa roxa, destinado a pessoas com 12 anos de idade ou mais não pode ser utilizado em indivíduos com idades entre 6 meses e 11 anos de idade (ou seja, 6 meses a menos de 12 anos de idade).

Os indivíduos podem não estar protegidos até pelo menos 7 dias após a segunda dose da vacina.

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

Indivíduos de 5 a 11 anos de idade (ou seja, 5 a menos de 12 anos de idade)

Comirnaty® (diluir antes de usar) para crianças de 5 a 11 anos de idade (ou seja, 5 a menos de 12 anos de idade), tampa laranja, é administrada por via intramuscular após diluição como uma série primária de 2 doses (0,2 mL) com um intervalo recomendado de 21 dias (3 semanas), vide item 2. Resultados de Eficácia.

Se no intervalo entre a primeira e a segunda dose a criança completar 12 anos de idade ela deve receber a segunda dose da vacina de 5 a 11 anos de idade (ou seja, 5 a menos de 12 anos de idade) (10 µg - tampa laranja).

Dose de reforço em indivíduos de 5 a 11 anos de idade (ou seja, 5 a menos de 12 anos de idade)

Uma dose de reforço de Comirnaty® (diluir antes de usar) para crianças de 5 a 11 anos de idade (ou seja, 5 a menos de 12 anos de idade), tampa laranja, pode ser administrada por via intramuscular pelo menos 6 meses após a segunda dose em indivíduos de 5 anos a 11 anos de idade (ou seja, 5 a menos de 12 anos de idade).

Comirnaty® (diluir antes de usar) para crianças de 5 a 11 anos de idade (ou seja, 5 a menos de 12 anos de idade), tampa laranja, não pode ser utilizado em indivíduos com idade igual ou superior a 12 anos ou com idade inferior a 5 anos.

Intercambialidade

A intercambialidade de Comirnaty® com outras vacinas COVID-19 para completar a série de vacinação primária não foi estabelecida. Os indivíduos que receberam 1 dose de Comirnaty® devem receber uma segunda dose de Comirnaty® para completar a série de vacinação primária.

Os indivíduos podem não estar protegidos até pelo menos 7 dias após a segunda dose da vacina.

Para mais informações sobre a eficácia, vide 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 de cor vinho, é administrado por via intramuscular após diluição como uma série primária de 3 doses (0,2 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 de cor vinho, não pode ser usado em indivíduos com 5 anos de idade ou mais.

Intercambialidade

A intercambialidade de Comirnaty® com outras vacinas COVID-19 para completar a série de vacinação primária não foi estabelecida. Os indivíduos que receberam 1 dose de Comirnaty® devem receber uma segunda e terceira doses de Comirnaty® para completar a série de vacinação primária.

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.

População pediátrica

A segurança e eficácia de Comirnaty® em crianças com menos de 6 meses de idade ainda não foram estabelecidas. Os dados disponíveis são limitados.

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 antes da administração da vacina, vide item 5. Advertências e Precauções.

Modo de administração de Comirnaty (diluir antes de usar) para pessoas com 12 anos de idade ou mais, tampa roxa

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

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

Os frascos de Comirnaty® (diluir antes de usar) para pessoas com 12 anos de idade ou mais, tampa roxa, contêm seis doses de vacina, de 0,3 mL por dose, após a diluição.

Indivíduos com idade igual ou superior a 12 anos

Para extrair seis doses de um único frasco, devem ser usadas seringas e/ou agulhas de baixo volume morto. A combinação de seringa de baixo volume morto e agulha 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 mesmo 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.

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

Modo de administração de Comirnaty (diluir antes de usar) para idades de 5 a 11 anos de idade (ou seja, 5 a menos de 12 anos de idade), tampa laranja

Administrar Comirnaty® (diluir antes de usar) para crianças de 5 a 11 anos de idade (ou seja, 5 a menos de 12 anos de idade) por via intramuscular no músculo deltoide.

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

Os frascos de Comirnaty® (diluir antes de usar) para crianças de 5 a 11 anos de idade (ou seja, 5 a menos de 12 anos de idade), tampa laranja, contêm 10 doses de 0,2 mL por dose, após a diluição.

Indivíduos de 5 a 11 anos de idade (ou seja, 5 a menos de 12 anos de idade)

Para extrair 10 doses de um único frasco, devem ser usadas seringas e/ou agulhas de baixo volume morto. Se seringas e agulhas padrão forem usadas, pode não haver volume suficiente para extrair 10 doses de um mesmo frasco.

Independentemente do tipo de seringa e agulha:

- Cada dose deve conter 0,2 mL de vacina.
- Se a quantidade de vacina remanescente no frasco não puder fornecer uma dose completa de 0,2 mL, descarte o frasco e qualquer volume remanescente.
- Não junte o remanescente de vacina de vários frascos.

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

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

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 por via intramuscular na face anterolateral da coxa. Em indivíduos com idade igual ou superior a 1 ano, administrar Comirnaty® (diluir antes de usar) para idade de 6 meses a <5 anos por via intramuscular na face anterolateral da coxa ou no músculo deltoide.

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

Os frascos de Comirnaty® (diluir antes de usar) para idade de 6 meses a <5 anos, tampa de cor vinho, contêm 10 doses de 0,2 mL por dose, após a diluição.

Indivíduos de 6 meses a <5 anos de idade

Para extrair 10 doses de um único frasco, devem ser usadas seringas e/ou agulhas de baixo volume morto. Se seringas e agulhas padrão forem usadas, pode não haver volume suficiente para extrair 10 doses de um mesmo frasco. Independentemente do tipo de seringa e agulha:

- Cada dose deve conter 0,2 mL de vacina.
- Se a quantidade de vacina remanescente no frasco não puder fornecer uma dose completa de 0,2 mL, descarte o frasco e qualquer volume remanescente.
- Não junte o remanescente de vacina de vários frascos.

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

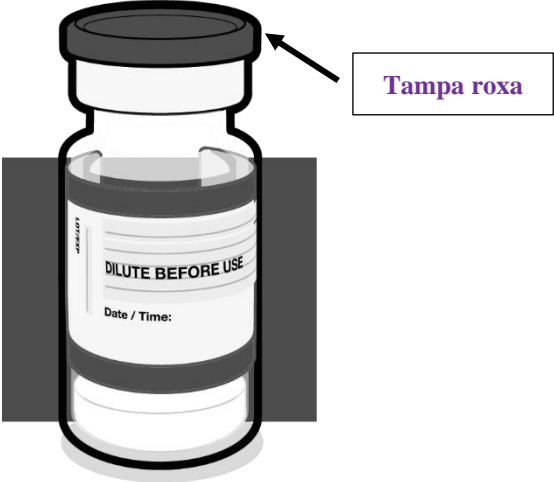
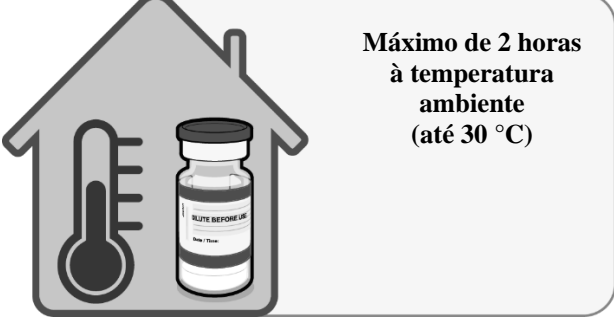
Incompatibilidades

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

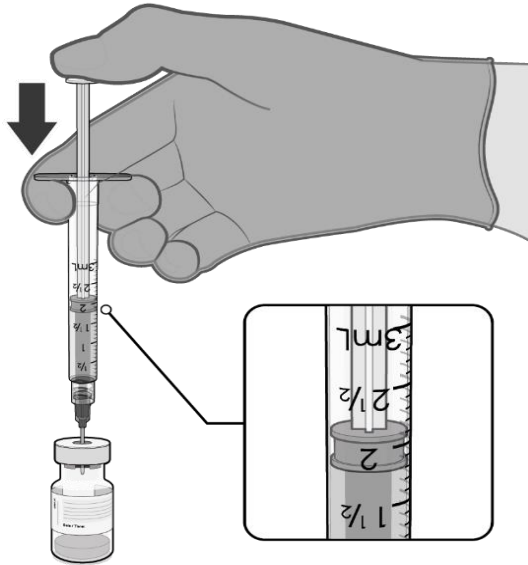
Precauções especiais para descarte e outros manuseios

Instruções de manuseio

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

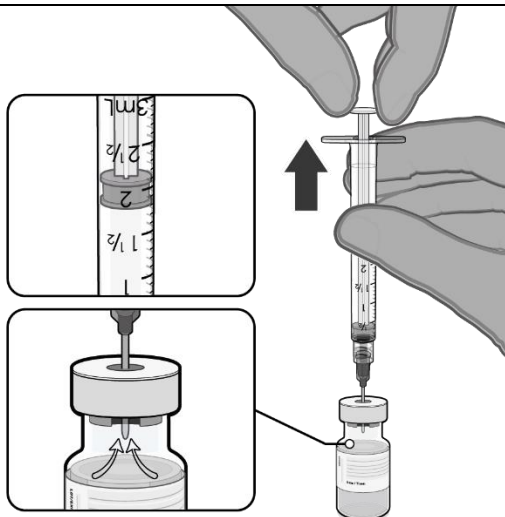
Comirnaty® (diluir antes de usar) para pessoas com 12 anos de idade ou mais, tampa roxa	
VERIFICAÇÃO DE DOSE	
	<ul style="list-style-type: none"> • Verifique se o frasco tem uma tampa de plástico roxa. • Se o frasco tiver uma tampa de plástico laranja, consulte as instruções de manuseio de Comirnaty® (diluir antes de usar) para crianças de 5 a 11 anos de idade (ou seja, 5 a menos de 12 anos de idade). • Se o frasco tiver uma tampa de plástico de cor vinho, consulte as instruções de manuseio para Comirnaty® (diluir antes de usar) para idades de 6 meses a <5 anos).
DESCONGELAMENTO ANTES DA DILUIÇÃO	
	<ul style="list-style-type: none"> • O frasco multidose é conservado congelado e deve ser descongelado antes da diluição. Os frascos congelados devem ser transferidos para um ambiente a temperatura entre 2 °C e 8 °C para descongelar; a embalagem de 195 frascos pode levar 3 horas para descongelar. Alternativamente, os frascos congelados também podem ser descongelados durante 30 minutos a temperatura até 30 °C para uso imediato. A vacina fechada pode ser armazenada por até 1 mês entre 2 °C e 8 °C. Dentro do prazo de validade de 1 mês a 2 °C a 8 °C, até 48 horas podem ser utilizadas para o transporte. • Deixe o frasco descongelado atingir a temperatura ambiente e inverta-o suavemente 10 vezes antes da diluição. Não agite. • Antes da diluição, a dispersão descongelada pode conter partículas amorfas e opacas de cor branca a esbranquiçada.

DILUIÇÃO



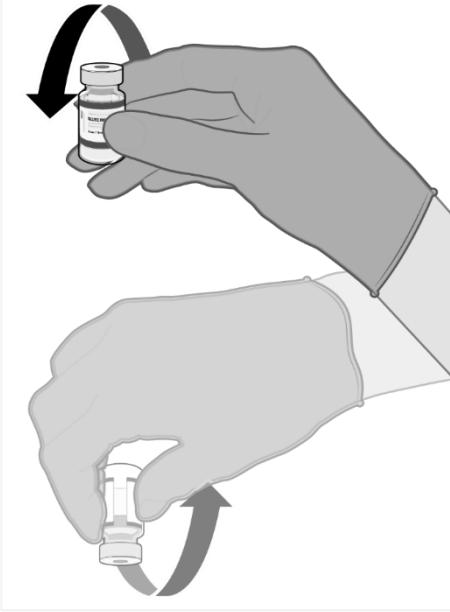

**1,8 mL de solução injetável de cloreto de sódio
0,9%**

- A vacina descongelada deve ser diluída no frasco original com 1,8 mL de solução injetável de cloreto de sódio 9 mg/mL (0,9%), utilizando uma agulha de calibre igual ou inferior a 21 gauge e técnicas assépticas.

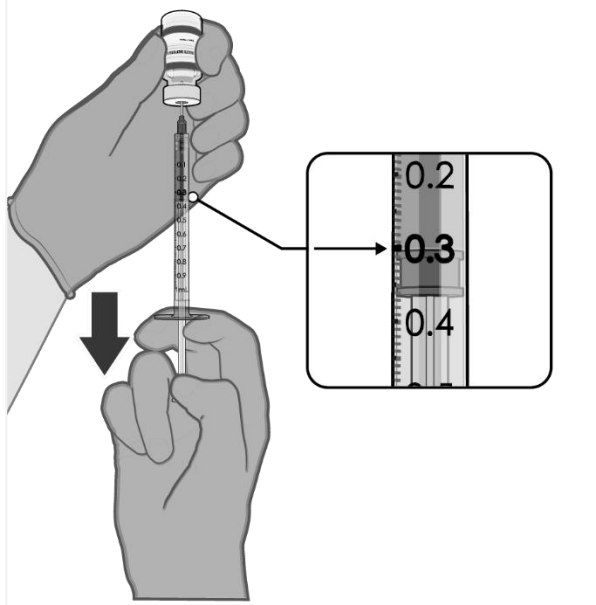


**Puxar o êmbolo até 1,8 mL para retirar o
ar do frasco**

- Iguale a pressão do frasco antes de retirar a agulha do batoque de borracha do frasco, retirando 1,8 mL de ar para dentro da seringa de diluição vazia.

 <p>Inverter suavemente 10 x</p>	<ul style="list-style-type: none">• Inverta suavemente a dispersão diluída 10 vezes. Não agite.• A vacina diluída deve apresentar-se como uma dispersão esbranquiçada, sem partículas visíveis. Descarte a vacina diluída se observar a presença de partículas ou descoloração.
 <p>Registrar a data e hora apropriada. Usar no prazo de 6 horas após a diluição.</p>	<ul style="list-style-type: none">• Os frascos diluídos devem ser marcados com a data e hora apropriada.• Após a diluição conservar entre 2 °C e 25 °C e utilizar dentro de 6 horas, incluindo qualquer tempo utilizado para o transporte.• Não congelar e nem agitar a dispersão diluída. Se for refrigerada, permitir que a dispersão diluída atinja a temperatura ambiente antes de ser utilizada.

PREPARAÇÃO DE DOSES INDIVIDUAIS DE 0,3 ML DE COMIRNATY®



0,3 mL de vacina diluída

- Após a diluição, o frasco contém 2,25 mL com possibilidade de extração de 6 doses de 0,3 mL.
- Usando técnica asséptica, limpe o batoque do frasco com um algodão antisséptico de uso único.
- Retire 0,3 mL de Comirnaty® (diluir antes de usar) para pessoas com 12 anos de idade ou mais, tampa roxa.

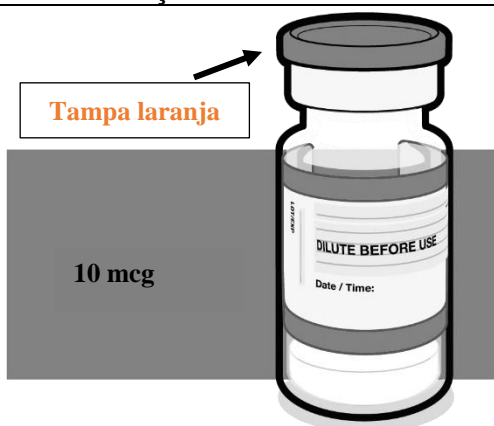
Seringas e/ou agulhas de baixo volume morto devem ser usadas para extrair 6 doses de um único frasco. A combinação de seringa de baixo volume morto e agulha deve ter um volume morto não superior a 35 microlitros.

Se seringas e agulhas padrão forem usadas, pode não haver volume suficiente para extrair a sexta dose de um único frasco.

- Cada dose deve conter 0,3 mL de vacina.
- Se a quantidade de vacina restante no frasco não puder fornecer uma dose completa de 0,3 mL, descarte o frasco e qualquer volume remanescente.
- Descarte qualquer vacina não utilizada no prazo de 6 horas após a diluição.

Comirnaty® (diluir antes de usar) para crianças de 5 a 11 anos de idade (ou seja, 5 a menos de 12 anos de idade), tampa laranja

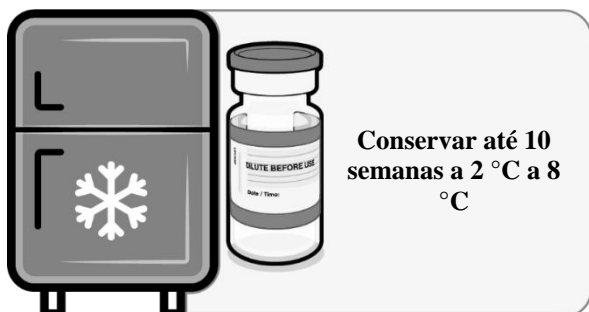
VERIFICAÇÃO DA DOSE



- Verifique se o frasco tem uma tampa de plástico laranja e uma borda laranja ao redor do rótulo e o nome do produto é Comirnaty® 10 microgramas/dose concentrado para dispersão injetável.
- Se o frasco tiver uma tampa de plástico roxa, consulte as instruções de manuseio de Comirnaty® (diluir antes de usar) para pessoas com 12 anos de idade ou mais.
- Se o frasco tiver uma tampa de plástico de cor vinho, consulte as instruções de manuseio para Comirnaty® (diluir antes de usar) para idades de 6 meses a <5 anos).

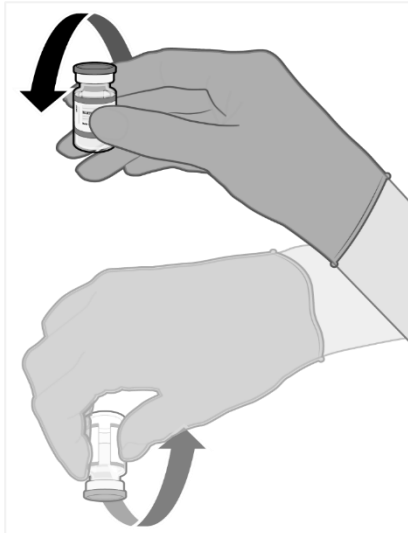
MANUSEIO ANTES DA UTILIZAÇÃO

Comirnaty® (diluir antes de usar) para crianças de 5 a 11 anos de idade (ou seja, 5 a menos de 12 anos de idade), tampa laranja



- Se o frasco multidose for conservado congelado, deve ser descongelado antes da utilização. Os frascos congelados devem ser transferidos para um ambiente entre 2 °C e 8 °C para descongelar. Certifique-se de que os frascos estão completamente descongelados antes de usar.
- Os frascos não abertos podem ser conservados até 10 semanas a uma temperatura entre 2 °C e 8 °C.
- Alternativamente, os frascos individuais congelados podem ser descongelados durante 30 minutos a temperaturas até 30 °C para utilização imediata.

MISTURA ANTES DA DILUIÇÃO

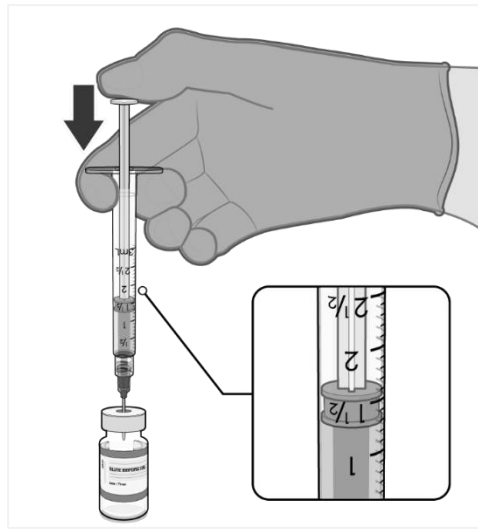


Inverter suavemente 10 x

- Deixe o frasco descongelado atingir a temperatura ambiente e inverta-o suavemente 10 vezes antes da diluição. Não agite.
- Antes da diluição, a dispersão descongelada pode conter partículas amorfas opacas brancas a esbranquiçadas.

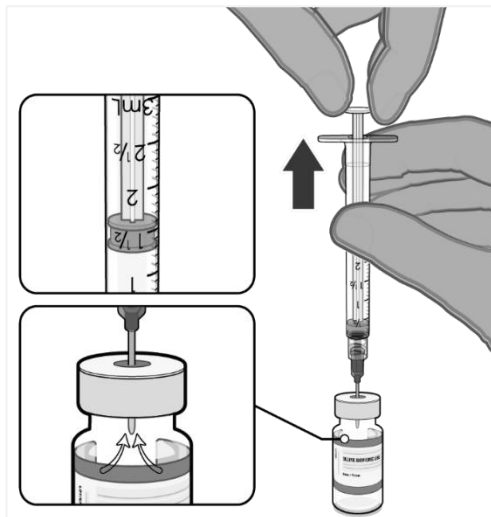
DILUIÇÃO

Comirnaty® (diluir antes de usar) para crianças de 5 a 11 anos de idade (ou seja, 5 a menos de 12 anos de idade), tampa laranja



1,3 mL de injeção de cloreto de sódio 0,9%

- A vacina descongelada deve ser diluída em seu frasco original com 1,3 mL de solução injetável de cloreto de sódio 9 mg/mL (0,9%), usando uma agulha de calibre 21 gauge ou mais estreita e técnicas assépticas.



Puxar o êmbolo até 1,3 mL para remover o ar do frasco

- Iguale a pressão do frasco antes de retirar a agulha do batoque de borracha do frasco, retirando 1,3 mL de ar para dentro da seringa de diluição vazia.

Comirnaty® (diluir antes de usar) para crianças de 5 a 11 anos de idade (ou seja, 5 a menos de 12 anos de idade), tampa laranja



Inverter suavemente 10 x

- Inverta suavemente a dispersão diluída 10 vezes. Não agite.
- A vacina diluída deve apresentar-se como uma dispersão esbranquiçada, sem partículas visíveis. Descarte a vacina diluída se observar a presença de partículas ou descoloração.

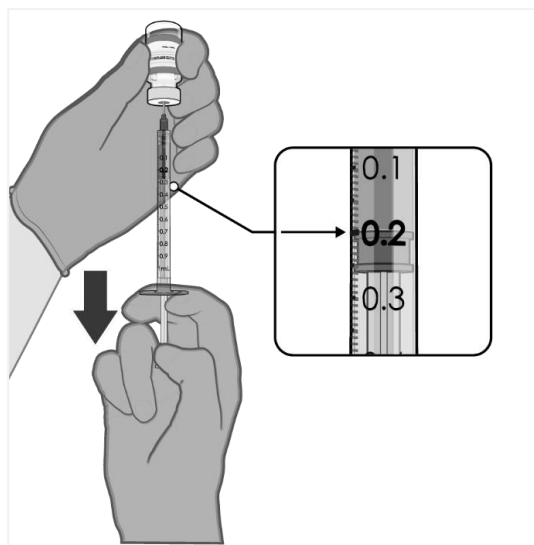


Registrar a data e hora apropriada.
Usar no prazo de 12 horas após a diluição.

- Os frascos diluídos devem ser marcados com a data e hora apropriada.
- Após a diluição conservar entre 2 °C e 25 °C e utilizar dentro de 12 horas.
- Não congelar e nem agitar a dispersão diluída. Se for refrigerada, permitir que a dispersão diluída atinja a temperatura ambiente antes de ser utilizada.

PREPARAÇÃO DE DOSES INDIVIDUAIS DE 0,2 mL DE COMIRNATY®

Comirnaty® (diluir antes de usar) para crianças de 5 a 11 anos de idade (ou seja, 5 a menos de 12 anos de idade), tampa laranja



0,2 mL de vacina diluída

- Utilizando uma técnica asséptica, limpe o batoque do frasco com um algodão antisséptico de uso único.
- Retirar 0,2 mL de Comirnaty® para crianças de 5 a 11 anos de idade (ou seja, 5 a menos de 12 anos de idade). Seringas e/ou agulhas de baixo volume morto devem ser utilizadas para extrair 10 doses de um único frasco. A combinação de seringa de baixo volume morto e agulha deve ter um volume morto não superior a 35 microlitros.

Se forem utilizadas seringas e agulhas padrão, pode não haver volume suficiente para extrair dez doses de um único frasco.

- Cada dose deve conter 0,2 mL de vacina.
- Se a quantidade de vacina que resta no frasco não puder fornecer uma dose completa de 0,2 mL, descarte o frasco e qualquer excesso de volume.
- Descartar qualquer vacina não utilizada 12 horas após a diluição.

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

VERIFICAÇÃO DA DOSE



Tampa de cor vinho

3 mcg

- Verifique se o frasco tem uma tampa de plástico de cor vinho.
- Se o frasco tiver uma tampa de plástico roxa, consulte as instruções de manuseio de Comirnaty® (diluir antes de usar) para pessoas com 12 anos de idade ou mais.
- Se o frasco tiver uma tampa de plástico laranja, consulte as instruções de manuseio de Comirnaty® (diluir antes de usar) para crianças de 5 a 11 anos de idade (ou seja, 5 a menos de 12 anos de idade).

MANUSEIO ANTES DA UTILIZAÇÃO

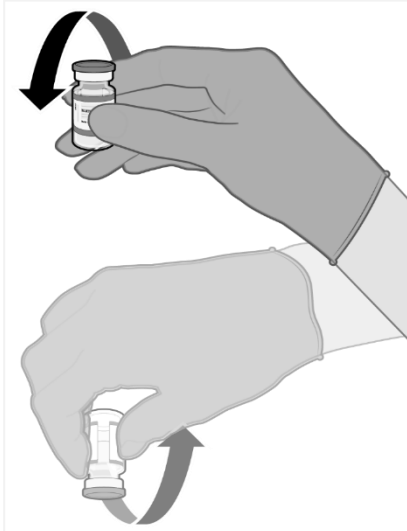
Comirnaty® (diluir antes de usar) para idades de 6 meses a <5 anos, tampa de cor vinho



Conservar até 10 semanas a 2 °C a 8 °C

- Se o frasco multidose for conservado congelado, deve ser descongelado antes da utilização. Os frascos congelados devem ser transferidos para um ambiente entre 2 °C e 8 °C para descongelar, uma embalagem com 10 frascos pode levar 2 horas para descongelar. Certifique-se de que os frascos estão completamente descongelados antes de usar.
- Os frascos não abertos podem ser conservados até 10 semanas a uma temperatura entre 2 °C e 8 °C, não excedendo a data de validade impressa (EXP).
- Alternativamente, os frascos individuais congelados podem ser descongelados durante 30 minutos a temperaturas até 30 °C para utilização imediata.

MISTURA ANTES DA DILUIÇÃO

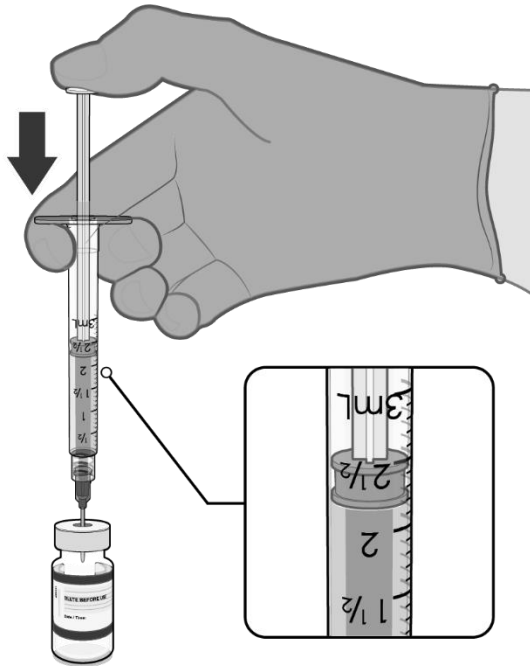


Inverter suavemente 10 x

- Deixe o frasco descongelado atingir a temperatura ambiente e inverta-o suavemente 10 vezes antes da diluição. Não agite.
- Antes da diluição, a dispersão descongelada pode conter partículas amorfas opacas brancas a esbranquiçadas.

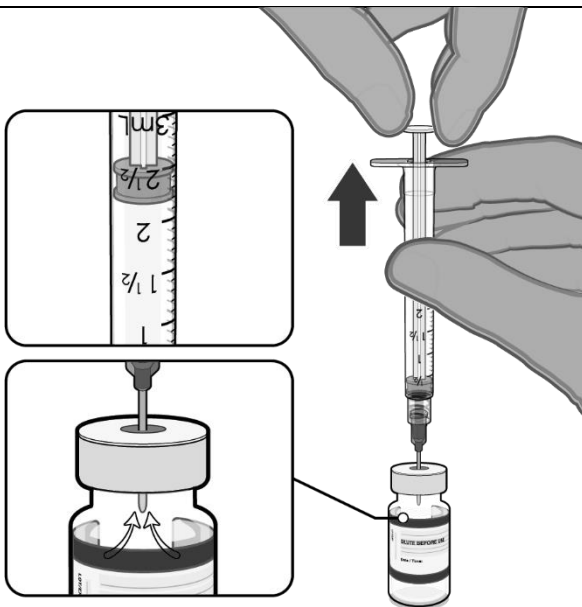
DILUIÇÃO

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



2,2 mL de cloreto de sódio 0,9%

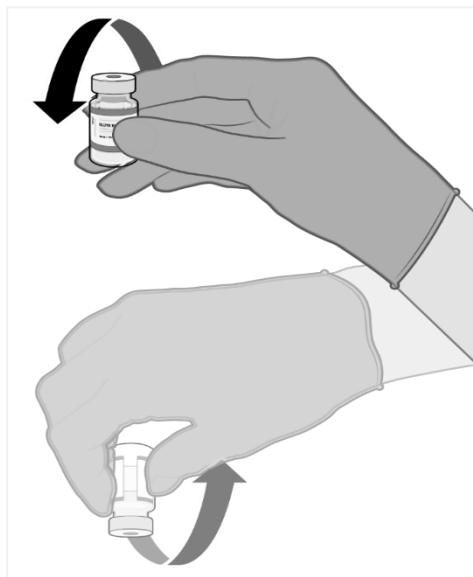
- A vacina descongelada deve ser diluída em seu frasco original com 2,2 mL de solução injetável de cloreto de sódio 9 mg/mL (0,9%), usando uma agulha de calibre 21 gauge ou mais estreita e técnicas assépticas.



Puxar o êmbolo até 2,2 mL para remover o ar do frasco

- Iguale a pressão do frasco antes de retirar a agulha do batoque de borracha do frasco, retirando 2,2 mL de ar para dentro da seringa de diluição vazia.

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



Inverter suavemente 10 x

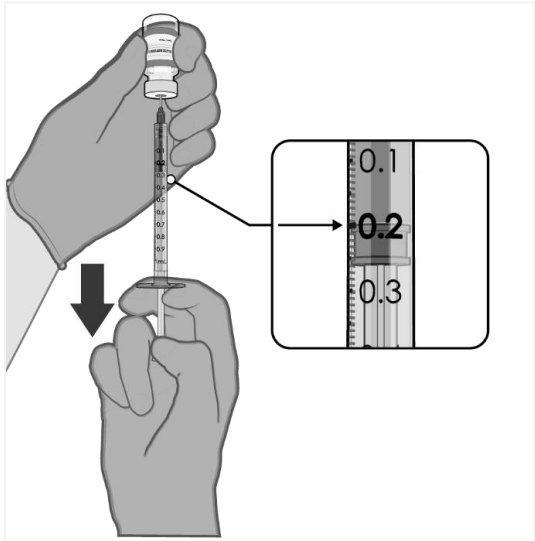
- Inverta suavemente a dispersão diluída 10 vezes. Não agite.
- A vacina diluída deve apresentar-se como uma dispersão branca a esbranquiçada, sem partículas visíveis. Descarte a vacina diluída se observar a presença de partículas ou descoloração.



**Registrar a data e hora apropriada.
Usar no prazo de 12 horas após a diluição.**

- Os frascos diluídos devem ser marcados com a data e hora apropriada.
- Após a diluição conservar entre 2 °C e 25 °C e utilizar dentro de 12 horas.
- Não congelar e nem agitar a dispersão diluída. Se for refrigerada, permitir que a dispersão diluída atinja a temperatura ambiente antes de ser utilizada.

PREPARAÇÃO DE DOSES INDIVIDUAIS DE 0,2 mL DE COMIRNATY®

Comirnaty® (diluir antes de usar) para idades de 6 meses a <5 anos, tampa de cor vinho	
 <p>0,2 mL de vacina diluída</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Utilizando uma técnica asséptica, limpe o batoque do frasco com um algodão antisséptico de uso único. • Retirar 0,2 mL de Comirnaty® para idades de 6 meses a <5 anos. <p>Seringas e/ou agulhas de baixo volume morto devem ser utilizadas para extrair 10 doses de um único frasco. A combinação de seringa de baixo volume morto e agulha deve ter um volume morto não superior a 35 microlitros.</p> <p>Se forem utilizadas seringas e agulhas padrão, pode não haver volume suficiente para extrair dez doses de um único frasco.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Cada dose deve conter 0,2 mL de vacina. • Se a quantidade de vacina que resta no frasco não puder fornecer uma dose completa de 0,2 mL, descarte o frasco e qualquer excesso de volume. • Descartar qualquer vacina não utilizada 12 horas após a diluição.

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 2.300 participantes de 5 a 11 anos de idade (ou seja, 5 a menos de 12 anos de idade). O Estudo 3 também envolveu aproximadamente 1.800 participantes de 2 a 4 anos de idade e 1.200 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), 401 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.

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. A avaliação de segurança no Estudo 2 está em andamento.

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), 2.268 participantes (1.518 Comirnaty® 10 mcg; 750 placebo) tinham de 5 a 11 anos de idade (ou seja, 5 a menos de 12 anos de idade). Destes, 2.158 (95,1%) (1.444 Comirnaty® 10 mcg e 714 placebo) participantes foram acompanhados durante pelo menos 2 meses após a segunda dose. 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 (>20%), mialgia e calafrios (>10%).

Crianças de 2 a 4 anos de idade – após 3 doses

Em uma análise do Estudo 3 (Fase 2/3), 2.750 indivíduos (1.835 Comirnaty® 3 mcg e 915 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 29 de abril de 2022, 886 indivíduos de 2 a 4 anos de idade que receberam um curso primário de 3 doses (606 Comirnaty® 3 mcg e 280 placebo) foram acompanhados durante uma mediana de 1,4 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

Em uma análise do Estudo 3 (Fase 2/3), 1.776 indivíduos (1.178 Comirnaty® 3 mcg e 598 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 29 de abril de 2022, 570 indivíduos de 6 a 23 meses de idade que receberam um curso primário de 3 doses (386 Comirnaty® 3 mcg e 184 placebo) foram seguidos durante uma média de 1,3 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 16 anos - após dose de reforço

Um subgrupo 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.

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 2,5 meses após a dose de reforço até a data limite (5 de outubro de 2021).

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 401 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 a 9 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 22 de março de 2022 (tempo médio de acompanhamento de 1,3 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 (>70%), fadiga (>40%), dor de cabeça (>30%), mialgia, calafrios, vermelhidão no local da injeção e inchaço (> 10%).

As reações adversas observadas durante os estudos clínicos 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 34. Reações adversas em estudos clínicos com Comirnaty® e experiência pós-autorização em indivíduos com 5 anos 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 e (por exemplo, erupção cutânea, prurido, urticária ^b , angioedema ^b)			Anafilaxia
Distúrbios do metabolismo e nutricionais			Diminuição de apetite			
Distúrbios do foro psiquiátrico			Insônia			
Distúrbios do sistema nervoso	Cefaleia		Tontura ^d ; Letargia	Paralisia facial periférica aguda ^c		Parestesia ^d , Hipoestesia ^d
Distúrbios cardíacos					Miocardite ^d , pericardite ^d	
Distúrbios gastrointestinais	Diarreia ^d	Náusea; vômito ^d				
Distúrbios da pele e tecido subcutâneo			Hiperidrose; suor noturno			Eritema multiforme ^d
Distúrbios musculoesqueléticos e dos tecidos conjuntivos	Artralgia; mialgia		Dor nas extremidades ^e			
Distúrbios do sistema reprodutivo e mamário						Sangramento menstrual aumentado ⁱ
Distúrbios gerais e alterações no local de administração	Dor no local de injeção; fadiga; calafrios; febre ^f ; inchaço no local de injeção	Rubor no local de injeção ^h	Astenia; mal-estar geral; prurido no local de injeção			Inchaço extenso do membro vacinado ^d ; Edema facial ^g

a. Uma maior frequência de linfadenopatia foi observada em participantes de 5 a 11 anos de idade (ou seja, 5 a menos de 12 anos de idade) no Estudo 3 (2,5% vs 0,9%) que receberam uma dose de reforço em comparação com os participantes que receberam 2 doses.

b. A frequência para as categorias urticária e angioedema foi rara.

c. 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.

d. Reações adversas determinadas pós-autorização.

e. Relacionado ao braço que recebeu a vacina.

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

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

h. Vermelhidão no local da injeção ocorreu com maior frequência (muito comum) em crianças de 5 a 11 anos de idade.

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

Tabela 35. 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: 29 de abril 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			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.

a. Estas reações adversas foram identificadas no período pós-autorização. No momento da data de corte dos 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.

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

Tabela 36. 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: 29 de abril 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		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.

- a. Estas reações adversas foram identificadas no período pós-autorização. No momento do bloqueio 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, mal-estar, e astenia.
- b. Os seguintes eventos são classificados como reações de hipersensibilidade: erupção cutânea e urticária.

Tabela 37. 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 que foram re-randomizados para receber 1 dose de reforço de BNT162b2 (30 µg) - População de segurança de reforço (Data de corte: 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			Anafilaxia ^a
Distúrbios do metabolismo e nutricionais			Diminuição do apetite			

Tabela 37. 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 que foram re-randomizados para receber 1 dose de reforço de BNT162b2 (30 µg) - População de segurança de reforço (Data de corte: 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 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 de BNT162b2 30 µg foi administrada a participantes de 18 a 55 anos de idade.

a. Estas reações adversas foram identificadas no período pós-autorização. Os seguintes eventos não foram relatados na população de segurança de reforço no Estudo C4591001, mas foram relatados em indivíduos com 16 anos de idade ou mais 1 mês após a Dose 2 (data de corte: 13 de março de 2021): angioedema, prurido, urticária, mal-estar, letargia, astenia, hiperidrose e sudorese noturna.

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

Tabela 38. 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: Estudo C4591031† (Data de corte: 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			Letargia			

Tabela 38. 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: Estudo C4591031† (Data de corte: 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 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			

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

† O estudo C4591031 incluiu indivíduos com 16 anos de idade ou mais.

Consulte a Tabela 37 para as categorias de frequência do CIOMS para as seguintes reações adversas de reatogenicidade que foram relatadas na população de segurança de reforço do Estudo C4591001: dor de cabeça, diarreia, vômito, mialgia (dor muscular), artralgia (dor nas articulações) (novo), dor no local da injeção, fadiga, calafrios, pirexia, inchaço no local da injeção, vermelhidão no local da injeção.

O termo preferido febre é um termo de agrupamento que abrange também 'aumento da temperatura corporal'.

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

Tabela 39. 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: 22 de março de 2022)

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}			Anafilaxia ^a
Distúrbios do sistema nervoso	Cefaleia					
Distúrbios gastrointestinais		Diarreia ^a ; vômito ^a				
Distúrbios musculoesqueléticos e dos tecidos conjuntivos	Mialgia	Artralgia				
Distúrbios gerais e condições do local de administração	Dor no local da injeção; fadiga; inchaço no local da injeção; vermelhidão no local de injeção; calafrios	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 µg foi administrado aos participantes de 5 a 11 anos de idade (ou seja, 5 a menos de 12 anos de idade) no Estudo C4591007.

- a. Essas reações adversas foram identificadas no período pós-autorização. 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: urticária, prurido, angioedema, diminuição do apetite, letargia, miocardite, pericardite, náusea, suores noturnos, hiperidrose, dor na extremidade (braço), mal-estar **Erro! Fonte de referência não encontrada.** e astenia.
- b. O evento a seguir é categorizado como uma reação de hipersensibilidade: erupção cutânea.

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.

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

Estão disponíveis dados sobre a sobredosagem de 52 participantes incluídos no ensaio clínico que, devido a um erro na diluição, receberam 58 microgramas de Comirnaty[®]. Os indivíduos vacinados não apresentaram qualquer aumento na reatogenicidade ou reações adversas.



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

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

III – DIZERES LEGAIS

MS – 1.2110.0481

Farmacêutica Responsável: Liliana R. S. Bersan – CRF-SP nº 19167

Registrado por:

Wyeth Indústria Farmacêutica Ltda.
Rua Alexandre Dumas, 1.860
CEP 04717-904 – São Paulo – SP
CNPJ nº 61.072.393/0001-33

Fabricado por:

Polymun Scientific Immunbiologische Forschung GmbH
Donaustraße 99, 3400
Klosterneuburg - Áustria

OU

Pfizer Manufacturing Belgium NV

Rijksweg 12, 2870
Puurs - Bélgica

OU

mibe GmbH Arzneimittel

Münchener Straße 15, 06796
Brehna – Alemanha

OU

BioNTech Manufacturing Marburg GmbH

Emil-von-Behring-Straße 76, 35401
Marburg - Alemanha

OU

Pharmacia & Upjohn Company LLC

7000 Portage Road, 49001
Kalamazoo – EUA

OU

Hospira, Inc.

1776 North Centennial Drive, 67460
McPherson – EUA

OU

Exelead, Inc.

6925 Guion Road, 46268
Indianápolis – EUA

OU

Baxter Oncology GmbH

Kantstraße 2, 33790
Halle (Westfalen) – Alemanha



OU

Sanofi-Aventis Deutschland GmbH
Industriepark Höchst-Brüningstraße 50
Frankfurt am Main – Alemanha

OU

Patheon Italia S.p.A
Viale G.B. Stucchi, 110 – 20900
Monza - Itália

OU

Delpharm Saint Remy
Rue de l' Isle
28380 Saint Remy sur Avre
França

OU

Novartis Pharma Stein AG
Schaffhauserstrasse
CH-4332 Stein
Suíça

OU

Siegfried Hameln GmbH
Langes Feld 13
31789 Hameln
Alemanha

OU

Catalent Anagni S.R.L.
Località Fontana del Ceraso SNC
Strada Provinciale 12
Casilina, N. 41
03012 Anagni FR
Itália

OU

Allergopharma GmbH & Co. KG
Hermann-Körner-Straße 52^d
21465 Reinbek
Alemanha

Embalado por:
Pfizer Manufacturing Belgium NV
Rijksweg 12, 2870
Puurs - Bélgica

OU

Pharmacia & Upjohn Company LLC
7000 Portage Road, 49001
Kalamazoo – EUA

OU

Hospira, Inc.

1776 North Centennial Drive, 67460
McPherson – EUA

OU

Baxter Oncology GmbH

Kantstraße 2, 33790
Halle (Westfalen) – Alemanha

OU

Sanofi-Aventis Deutschland GmbH

Industriepark Höchst-Brüningstraße 50
Frankfurt am Main – Alemanha

OU

Patheon Italia S.p.A

Viale G.B. Stucchi, 110 – 20900
Monza - Itália

OU

Delpharm Saint Remy

Rue de l' Isle
28380 Saint Remy sur Avre
França

OU

Novartis Pharma Stein AG

Schaffhauserstrasse
CH-4332 Stein
Suíça

OU

Siegfried Hameln GmbH

Langes Feld 13
31789 Hameln
Alemanha

OU

mibe GmbH Arzneimittel

Münchener Straße 15, 06796
Brehna – Alemanha

OU

Catalent Anagni S.R.L.

Località Fontana del Ceraso SNC
Strada Provinciale 12
Casilina, N. 41
03012 Anagni FR

Wyeth

Itália

Importado por:

Wyeth Indústria Farmacêutica Ltda.
Rodovia Presidente Castelo Branco, nº 32501, km 32,5
CEP 06696-000 – Itapevi – SP

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA

Esta bula foi aprovada pela Anvisa em 12/12/2022.

COMSUI_48

S@C
0800-0160625
www.wyeth.com.br

A Wyeth é uma empresa do Grupo



Wyeth[®]

