Wyeth

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® (não diluir) para idades acima de 12 anos 30 µg/dose: cada frasco contém 2,25 mL de suspensão injetável diluída (6 doses/frasco) em embalagens com 5, 10 e 25 frascos com tampa cinza.
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.

VIA DE ADMINISTRAÇÃO: USO INTRAMUSCULAR

USO ADULTO E PEDIÁTRICO (A PARTIR DE 5 ANOS DE IDADE)

COMPOSIÇÃO

Comirnaty® (diluir antes de usar) para idades acima de 12 anos:
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).
**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.

Comirnaty® (não diluir) para idades acima de 12 anos:
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).
**Excipientes: di-hexildecanoato de di-hexilaminobutanol, ditetradecilmetoxipolietilenoglicolacetamida, levoalfafosfatidilcolina distearoila, colesterol, trometamina, cloridrato de trometamina, sacarose, água para injetáveis.

Comirnaty® (diluir antes de usar) para crianças de 5 a 11 anos de idade (ou seja, 5 a menos de 12 anos de idade):
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).
**Excipientes: di-hexildecanoato de di-hexilaminobutanol, ditetradecilmetoxipolietilenoglicolacetamida, levoalfafosfatidilcolina distearoila, colesterol, trometamina, cloridrato de trometamina, sacarose, água para injetáveis.

Wyeth

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 5 anos.

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 da vacina de mRNA contra COVID-19 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 a vacina de mRNA contra COVID-19 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 a vacina de mRNA contra COVID-19 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 da vacina de mRNA contra COVID-19 e 18.379 no grupo de placebo), sem evidência de infeção 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 da vacina de mRNA contra COVID-19 e 68 no grupo de placebo) e 1.616 participantes tinham 75 anos de idade ou mais (804 no grupo da vacina de mRNA contra COVID-19 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)

a. 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.
b. Inclui multirraciais e não reportados.
c. Número de participantes que têm 1 ou mais co-morbidades que aumentam o risco de COVID-19 grave.
   - Doença pulmonar crônica (por exemplo, enfisema e bronquite crônica, fibrose pulmonar idiopática e fibrose cística) ou asma moderada a grave.
   - Doença cardíaca significativa (por exemplo, insuficiência cardíaca, doença arterial coronariana, doença cardíaca congênita, cardiomiopatias e hipertensão pulmonar).
   - Obesidade (índice de massa corporal ≥30 kg/m^2).
   - 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 da vacina de mRNA contra COVID-19 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/m^2, 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 infeção 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 infeção 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)[g]**
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® Nª=19.965 Casos n1[b] Tempo de vigilância[c] (n2[d])**	**Placebo Nª=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 infeção prévia pelo SARS-CoV-2 [ou seja, anticorpos com N ligante (soro) negativos na Visita 1 e SARS-CoV-2 não detectado por NAAT (exsudado nasal) nas Visitas 1 e 2], e com NAAT (exsudado 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 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 número acumulado de casos de COVID-19 corresponde a 7 dias após a Dose 2 até ao final do período de vigilância.
d. n2 = Número de indivíduos sob risco para o desfecho de avaliação.
e. Não foram identificados casos confirmados nos adolescentes com 12 a 15 anos de idade.
f. O intervalo de credibilidade bilateral para a eficácia da vacina (EV) foi calculado utilizando um modelo beta-binomial com um beta (0,700102, 1) anterior para $\theta=r(1-EV)/(1+r(1-EV))$, em que r é a relação entre o tempo de vigilância no grupo da vacina ativa e o do grupo placebo
g. O intervalo de confiança (IC) para a EV é determinado com base no método de Clopper e Pearson ajustado para o tempo de vigilância. IC não ajustado para multiplicidade.
h. O intervalo de confiança (IC) bilateral para a EV é determinado com base no método de Clopper e Pearson ajustado para o tempo de vigilância.

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

	Comirnaty® Nª=18.198	**Placebo Nª=18.325**	
Subgrupo	**Casos n1[b] Tempo de vigilância[c] (n2[d])**	**Casos n1[b] Tempo de vigilância[c] (n2[d])**	**Eficácia da Vacina % (95 IC %)**
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 infeção prévia pelo SARS-CoV-2 [ou seja, anticorpos com N ligante (soro) negativos na Visita 1 e SARS-CoV-2 não detectado por NAAT (exsudado nasal) nas Visitas 1 e 2], e com NAAT (exsudado 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 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 número acumulado de casos de COVID-19 corresponde a 7 dias após a Dose 2 até ao final do período de vigilância.
d. n2 = Número de participantes sob risco para o desfecho de avaliação.
e. O intervalo de confiança (IC) para a eficácia da vacina é determinado com base no método Clopper e Pearson ajustado ao tempo de vigilância.
f. Todos os outros = Índio Americano ou Nativo do Alasca, Asiático, Nativo Havaiano ou outro habitante da Ilha do Pacífico, multirraciais e categorias raciais não reportadas.

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

As informações atualizadas sobre a eficácia da vacina são apresentadas na Tabela 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 vigilância[c] (n2[d])**	**Placebo N[a]=21.096 Casos n1[b] Tempo de vigilância[c] (n2[d])**	**Eficácia da vacina % (IC[e] de 95%)**
Todos os participantes[f]	77 6,247 (20,712)	850 6,003 (20,713)	91,3 (89,0, 93,2)
16 a 64 anos	70 4,859 (15,519)	710 4,654 (15,515)	90,6 (87,9, 92,7)
65 anos ou mais	7 1,233 (4192)	124 1,202 (4 226)	94,5 (88,3, 97,8)
65 a 74 anos	6 0,994 (3350)	98 0,966 (3379)	94,1 (86,6, 97,9)
75 anos ou mais	1 0,239 (842)	26 0,237 (847)	96,2 (76,9, 99,9)

Primeira ocorrência de COVID- 19 a partir de 7 dias após a Dose 2 em participantes com ou sem* evidência de infecção prévia por SARS-CoV-2			
Subgrupo	**Comirnaty® N[a]=22.166 Casos n1[b] Tempo de vigilância[c] (n2[d])**	**Placebo N[a]=22.320 Casos n1[b] Tempo de vigilância[c] (n2[d])**	**Eficácia da Vacina % (IC de 95%[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 infeção prévia pelo SARS-CoV-2 [ou seja, anticorpos com N ligante (soro) negativos na Visita 1 e SARS-CoV-2 não detectado por NAAT (exsudado nasal) nas Visitas 1 e 2], e com NAAT (exsudado 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 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 número acumulado de casos de COVID-19 corresponde a 7 dias após a Dose 2 até ao final do período de vigilância.
d. n2 = Número de participantes sob risco para o desfecho de avaliação.
e. O intervalo de confiança (IC) bilateral para a eficácia da vacina é determinado com base no método de Clopper e Pearson ajustado para o tempo de vigilância.
f. 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)

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® Nª=20.998 Casos n1[b] Tempo de vigilância[c] (n2[d])	Placebo Nª=21.096 Casos n1[b] Tempo de vigilância[c] (n2[d])	Eficácia da Vacina % (IC de 95%)[e]
Raça			
Negro ou Afro-Americano	4 0,545 (1737)	48 0,527 (1737)	91,9 (78,0, 97,9)
Branco	67 5,208 (17.186)	747 5,026 (17.256)	91,3 (88,9, 93,4)
Todos os outros[f]	6 0,494 (1789)	55 0,451 (1720)	90,0 (76,9, 96,5)
País			
Argentina	15 1,012 (2600)	108 0,986 (2586)	86,5 (76,7, 92,7)
Brasil	12 0,406 (1311)	80 0,374 (1293)	86,2 (74,5, 93,1)
Alemanha	0 0,047 (236)	1 0,048 (242)	100,0 (-3874,2, 100,0)
África do Sul	0 0,080 (291)	9 0,074 (276)	100,0 (53,5, 100,0)
Turquia	0 0,027 (228)	5 0,025 (222)	100,0 (-0,1, 100,0)
Estados Unidos	50 4,674 (16.046)	647 4,497 (16.094)	92,6 (90,1, 94,5)

Nota: Os casos confirmados foram determinados por transcrição reversa associada a reação em cadeia da polimerase (RT-PCR) e, pelo menos, 1 sintoma consistente com COVID-19 (sintomas incluídos: febre, surgimento ou agravamento de tosse, surgimento ou agravamento de falta de ar, calafrios, surgimento ou agravamento de dor muscular, perda de paladar ou olfato recente, dor de garganta, diarreia ou vômitos).
Casos confirmados incluídos em participantes de 12 a 15 anos de idade: 0 no grupo Comirnaty®; 16 no grupo de placebo.
* Foram incluídos na análise participantes que não tinham evidência de infeção prévia pelo SARS-CoV-2 [ou seja, anticorpos com N ligante (soro) negativos na Visita 1 e SARS-CoV-2 não detectado por NAAT (exsudado nasal) nas Visitas 1 e 2], e com NAAT (exsudado 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 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 número acumulado de casos de COVID-19 corresponde a 7 dias após a Dose 2 até ao final do período de vigilância.
d. n2 = Número de participantes sob risco para o desfecho de avaliação.
e. O intervalo de confiança (IC) bilateral para a eficácia da vacina é determinado com base no método de Clopper e Pearson ajustado para o tempo de vigilância.
f. 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® Nª=22.166 Casos n1[b] Tempo de vigilância[c] (n2[d])	Placebo Nª=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)
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)

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® Nª=22.166 Casos n1[b] Tempo de vigilância[c] (n2[d])	Placebo Nª=22.320 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®; 18 no grupo de placebo.
* Foram incluídos na análise participantes que não tinham evidência de infeção prévia pelo SARS-CoV-2 [ou seja, anticorpos com N ligante (soro) negativos na Visita 1 e SARS-CoV-2 não detectado por NAAT (exsudado nasal) nas Visitas 1 e 2], e com NAAT (exsudado 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 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 número acumulado de casos de COVID-19 corresponde a 7 dias após a Dose 2 até ao final do período de vigilância.
d. n2 = Número de participantes sob risco para o desfecho de avaliação.
e. O intervalo de confiança (IC) bilateral para a eficácia da vacina é determinado com base no método de Clopper e Pearson ajustado para o tempo de vigilância.
f. 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® Nª=18.198 Casos n1[b] Tempo de vigilância[c] (n2[d])	Placebo Nª=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 1,189 (9381)	76 1,197 (9482)	94,7 (85,9, 98,6)
Grupo etário (anos) e de risco			
16 a 64 e não de risco	4 0,962 (7671)	69 0,964 (7701)	94,2 (84,4, 98,5)
16 a 64 e de risco	3 0,744 (5878)	74 0,746 (5917)	95,9 (87,6, 99,2)
≥65 e não de risco	0 0,227 (1701)	7 0,233 (1771)	100,0 (29,0, 100,0)
≥65 e de risco	3	12	91,7

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])
	0,281 (2147)	0,279 (2109)	(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 (exsudado nasal) nas Visitas 1 e 2] e com NAAT negativo (exsudado nasal) 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 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 número acumulado de casos de COVID-19 corresponde a 7 dias após a Dose 2 até ao final do período de vigilância.
d. n2 = Número de participantes sob risco para o desfecho de avaliação.
e. O intervalo de confiança (IC) para EV é calculado com base no método Clopper e Pearson ajustado para o tempo de vigilância.
f. De risco é definido como tendo pelo menos 1 da categoria no Índice de Comorbidade de Charlson (ICC) ou obesidade (IMC ≥30 kg/m^2).
g. Obeso é definido como IMC ≥30 kg/m^2.

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

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® Nª=20.998 Casos n1[b] Tempo de vigilância[c] (n2[d])	Placebo Nª=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 infeção prévia pelo SARS-CoV-2 [ou seja, anticorpos com N ligante (soro) negativos na Visita 1 e SARS-CoV-2 não detectado por NAAT (exsudado nasal) nas Visitas 1 e 2], e com NAAT (exsudado 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 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 número acumulado de casos de COVID-19 corresponde a 7 dias após a Dose 2 até ao final do período de vigilância.
d. n2 = Número de participantes sob risco para o desfecho de avaliação.
e. O intervalo de confiança (IC) bilateral para a eficácia da vacina é determinado com base no método de Clopper e Pearson ajustado para o tempo de vigilância.
f. Casos confirmados incluídos em participantes de 12 a 15 anos de idade: 0 no grupo Comirnaty®; 16 no grupo placebo.
g. De risco é definido como tendo pelo menos 1 da categoria no Índice de Comorbidade de Charlson (ICC) ou obesidade [IMC ≥30 kg/m^2 ou IMC ≥95° percentil (12 a 15 anos de idade)].
h. Obeso é definido como IMC ≥30 kg/m^2. Para o grupo de 12 a 15 anos de idade, a obesidade é definida como um IMC no percentil 95º 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® Nª=22.166 Casos n1[b] Tempo de vigilância[c] (n2[d])	Placebo Nª=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® Nª=22.166 Casos n1[b] Tempo de vigilância[c] (n2[d])	Placebo Nª=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 infeção prévia pelo SARS-CoV-2 [ou seja, anticorpos com N ligante (soro) negativos na Visita 1 e SARS-CoV-2 não detectado por NAAT (exsudado nasal) nas Visitas 1 e 2], e com NAAT (exsudado 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 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 número acumulado de casos de COVID-19 corresponde a 7 dias após a Dose 2 até ao final do período de vigilância.
d. n2 = Número de participantes sob risco para o desfecho de avaliação.
e. O intervalo de confiança (IC) bilateral para a eficácia da vacina é determinado com base no método de Clopper e Pearson ajustado para o tempo de vigilância.
f. Casos confirmados incluídos em participantes de 12 a 15 anos de idade: 0 no grupo Comirnaty®; 18 no grupo placebo.
g. De risco é definido como tendo pelo menos 1 da categoria no Índice de Comorbidade de Charlson (ICC) ou obesidade [IMC ≥30 kg/m^2 ou IMC ≥95° percentil (12 a 15 anos de idade)].
h. Obeso é definido como IMC ≥30 kg/m^2. Para o grupo de 12 a 15 anos de idade, a obesidade é definida como um IMC no percentil 95º 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 da vacina de mRNA contra COVID-19 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 da vacina de mRNA contra COVID-19 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 da vacina de mRNA contra COVID-19 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 da vacina de mRNA contra COVID-19 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 infeção prévia pelo SARS-CoV-2 [ou seja, anticorpos com N ligante (soro) negativos na Visita 1 e SARS-CoV-2 não detectado por NAAT (exsudado nasal) nas Visitas 1 e 2], e com NAAT (exsudado 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 ≤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 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 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 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 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 infeção prévia pelo SARS-CoV-2 [ou seja, anticorpos com N ligante (soro) negativos na Visita 1 e SARS-CoV-2 não detectado por NAAT (exsudado nasal) nas Visitas 1 e 2], e com NAAT (exsudado 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 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 número acumulado de casos de COVID-19 corresponde a 7 dias após a Dose 2 até ao final do período de vigilância.
d. n2 = Número de indivíduos sob risco para o desfecho de avaliação.
e. 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 do Estudo 2 realizada em adolescentes de 12 a 15 anos de idade 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).

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.

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

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 (terceira dose) 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 (terceira dose) 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 (terceira dose), 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 12 e Tabela 13).

A GMR de SARS-CoV-2 NT50 de 1 mês após a dose de reforço (terceira dose) para 1 mês após a Dose 2 foi de 3,29 (IC bilateral de 97,5%: 2,76, 3,91), atingindo os critérios de não inferioridade para a GMR (limite inferior do IC bilateral de 97,5% >0,67 e estimativa pontual da GMR ≥0,8).

Uma alta proporção de participantes (99,5%) apresentou resposta sorológica 1 mês após a Dose 3 em comparação com 98,0% 1 mês após a Dose 2. A diferença nas proporções de participantes com uma resposta sorológica 1 mês após o reforço (Dose 3) e 1 mês após a Dose 2 (Dose 3 menos Dose 2) foi de 1,5% (IC bilateral de 97,5%: -0,7%, 3,7%), que atendeu ao critério de não inferioridade de 10% (ou seja, limite inferior do IC bilateral de 97,5% > 10%).

Tabela 12. 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 imunigenicidade avaliável da dose de reforço

		Comirnaty® Ponto de tempo de amostragem			
		1 mês após a dose de reforço	1 mês após a Dose 2	1 mês após a dose de reforço - 1 mês após a Dose 2	Atendeu ao objetivo de não inferioridade[d] (S/N)
Ensaio	**n[a]**	**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]	210	2476,4 (2210,1, 2774,9)	753,7 (658,2, 863,1)	3,29 (2,76, 3,91)	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.

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 × 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 ≥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 13. Diferença percentual de participantes que atingiram resposta sorológica - Comparação entre 1 mês após a dose de reforço e 1 mês após a Dose 2 - Fase 3 - Participantes sem evidência de infecção até 1 mês após a dose de reforço* - População de imunogenicidade avaliável da dose de reforço

Ensaio	N[a]	Comirnaty® Ponto de tempo de amostragem: 1 mês após dose de reforço n[b] % (IC de 95%[c])	Comirnaty® Ponto de tempo de amostragem: 1 mês após a Dose 2 n[b] % (IC de 95%[c])	Diferença (1 mês após a dose de reforço - 1 mês após a Dose 2) %[d] (IC de 97,5%[e])	Atendeu ao objetivo de não inferioridade (S/N)
Ensaio de neutralização do SARS-CoV-2 - cepa de referência - NT50 (título)[g]	198	197 99,5 (97,2, 100,0)	194 98,0 (94,9, 99,4)	1,5 (-0,7, 3,7)	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 ≥4 × 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.

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

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

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

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

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

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

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

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 14. 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 × 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 15. 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 × 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 16. Resumo dos Títulos Geométricos Médios/Concentrações por Status Inicial ao SARS-CoV-2 - Fase 2 - População de Imunogenicidade Avaliação com a Dose 2

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

Abreviações: GMC = concentração média geométrica; GMT = título médio geométrico; IgG = imunoglobulina G; LLOQ = limite inferior de quantificação; NAAT = teste de amplificação do ácido nucleico; NE = não estimável; NEG = negativo; NT50 = título neutralizante a 50%; POS = positivo;
S1 = subunidade da proteína S1 spike; SARS-CoV-2 = coronavírus 2 da síndrome respiratória aguda grave.
Nota: Os indivíduos cujo status inicial ao SARS-CoV-2 não pode ser determinado devido à ausência de anticorpos de ligação N ou NAAT na Visita 1 não foram incluídos na análise.
a. Cronograma especificado pelo protocolo para a coleta de amostras de sangue.
b. Positivo = Anticorpo de ligação N positivo na Visita 1, ou NAAT positivo na Visita 1, ou teve história clínica de COVID-19. Negativo = Anticorpo negativo de ligação N na Visita 1 e NAAT negativo na Visita 1.
c. n = Número de indivíduos com resultados de doseamento válidos e determinantes para o doseamento especificado no ponto de dose/hora de amostragem indicado.
d. Os GMTs, GMCs e os limites do IC 95% foram calculados pela exponenciação do logaritmo médio dos títulos ou da concentração e as IC correspondentes (com base na distribuição t de Student). Os resultados do doseamento abaixo do LLOQ foram definidos para 0,5 × 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 17.

17. 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®			
		10 mcg/dose 5 a <12 anos n[a]=264	30 mcg/dose 16 a 25 anos n[a]=253	5 a <12 anos/16 a 25 anos	
Ensaio	**Período de tempo[b]**	**GMT[c] (IC de 95%[c])**	**GMT[c] (IC de 95%[c])**	**GMR[d] (IC de 95%[c])**	**Atendeu ao objetivo de immunobridging[e] (S/N)**
Ensaio de neutralização SARS-CoV-2 - NT50 (título)[f]	1 mês após a dose 2	1197,6 (1106,1, 1296.6)	1146,5 (1045,5, 1257,2)	1,04 (0,93, 1,18)	S

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

* Foram incluídos na análise participantes que não tinham evidência sorológicas ou virológicas (até 1 mês após a coleta da amostra de sangue da Dose 2) de infeção 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.

a. N = número de participantes com resultados de doseamento válidos e determinantes para o doseamento especificado no tempo de dose/hora indicado.
b. Cronograma especificado pelo protocolo para a coleta de amostra de sangue.
c. 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 × LLOQ.
d. 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).
e. 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 ≥0,8.
f. O NT para SARS-CoV-2 NT50 foi determinado utilizando o ensaio de microneutralização do vírus SARS-CoV-2 mNeonGreen. O ensaio utiliza um vírus de notificação fluorescente derivado da cepa USA_WA1/2020 e a neutralização do vírus é lida nas monocamadas de células Vero. A amostra NT50 é definida como a diluição sérica recíproca à qual 50% do vírus é neutralizado.

Entre os participantes sem evidência prévia de infecção por SARS-CoV-2 até 1 mês após a Dose 2, 99,2% das crianças de 5 a 11 anos de idade (ou seja, 5 a menos de 12 anos de idade) e 99,2% dos participantes de 16 a 25 anos de idade apresentaram uma resposta sorológica em relação a antes da vacinação até 1 mês após a Dose 2. A diferença na proporção de participantes que tiveram resposta sorológica entre os 2 grupos etários (crianças - adultos jovens) foi de 0,0% (IC de 95% bilateral: -2,0%, 2,2%), conforme apresentado na Tabela 18.

Tabela 18. 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

		Vacina COVID-19 da Pfizer-BioNTech			
		Estudo 3 10 mcg/dose 5 a < 12 anos N[a]=264	Estudo 2 30 mcg/dose 16 a 25 anos N[a]=253	5 a <12 anos / 16 a 25 anos	
Ensaio	**Período de tempo[b]**	**n[c] (%) (IC de 95%[d])**	**n[c] (%) (IC de 95%[d])**	**Diferença %[e] (IC de 95%[f])**	**Atendeu ao objetivo de imunobridging[g] (S/N)**
Ensaio de neutralização SARS-CoV-2 - NT50 (título)[h]	1 mês após a Dose 2	262 (99,2) (97,3, 99,9)	251 (99,2) (97,2, 99,9)	0,0 (-2,0, 2,2)	Y

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

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

a. 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.
b. Cronograma especificado pelo protocolo para a coleta de amostra de sangue.
c. N = número de participantes com resposta sorológica para o doseamento especificado no tempo de dose/hora indicado.
d. Intervalo de confiança (IC) bilateral exato com base no método de Clopper e Pearson.
e. Diferença em proporções, expressa como uma porcentagem [Grupo 1 (5 a <12 anos de idade) - Grupo 2 (16 a 25 anos de idade)].
f. IC bilateral, com base no método de Miettinen e Nurminen para a diferença nas proporções, expressa em porcentagem.
g. Imunobridging é declarado se o limite inferior do IC de 95% bilateral para a diferença nas proporções for superior a -10,0%.
h. 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.

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 antigenicamente 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. Geralmente são casos 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 infeção aguda. A presença de uma infeção 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 freqüência 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.

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 idades acima de 12 anos

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 idades acima de 12 anos.

Prazo de validade de Comirnaty® (diluir antes de usar) para idades acima de 12 anos

Frasco fechado
9 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 12 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.

<u>Tratamento de variações de temperatura, uma vez removido do congelador</u>

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 ºC e 25 ºC 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 ºC, considerando as possíveis variações climáticas. O produto diluído não utilizado no período de 6 horas deverá ser descartado.

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

Comirnaty® (não diluir) para idades acima de 12 anos e Comirnaty® (diluir antes de usar) para crianças de 5 a 11 anos de idade (ou seja, 5 a menos de 12 anos de idade), podem ser armazenados 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 ou entre -25 °C e -15 °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® (não diluir) para idades acima de 12 anos

Frasco fechado
6 meses quando armazenado a temperatura entre -90 °C e -60 °C.
Comirnaty® (não diluir) para idades acima de 12 anos pode ser recebido congelado entre -90 °C e -60 °C ou entre -25 °C a -15 °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 refrigerado entre 2 °C e 8 °C durante um período único de 10 semanas dentro do prazo de validade de 6 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.

A vacina pode ser armazenada em temperaturas entre 8 ºC e 30 ºC por até 24 horas, incluindo qualquer tempo nessas temperaturas após a diluição.

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

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

Frasco aberto
A estabilidade química e física em uso foi demonstrada durante 12 horas a uma temperatura entre 8 ºC e 25 ºC. Do ponto de vista microbiológico, a menos que o método de abertura exclua os riscos de contaminação microbiana, o produto deve ser utilizado imediatamente após a primeira punção. É fortemente recomendado que o produto após aberto seja mantido entre 2 °C e 8 °C, considerando as possíveis variações climáticas. O produto após aberto não utilizado no período de 12 horas deverá ser descartado.

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)

Frasco fechado
6 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) pode ser recebido congelado entre -90 °C e -60 °C ou entre -25 °C a -15 °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 6 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.

A vacina pode ser armazenada em temperaturas entre 8 ºC e 30 ºC por até 24 horas, incluindo qualquer tempo nessas temperaturas após a diluição.

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 ºC e 25 ºC, 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

Indivíduos com idade igual ou superior a 12 anos
Comirnaty® (diluir antes de usar) e Comirnaty® (não diluir) são administradas 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.

Uma dose de reforço (terceira dose) de Comirnaty® pode ser administrada por via intramuscular após pelo menos 6 meses após a segunda dose em indivíduos com 18 anos de idade ou mais. A decisão de quando e para quem implementar uma terceira dose de Comirnaty® 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® com outras vacinas contra COVID-19 para completar a série de vacinação primária ou a dose de reforço (terceira dose). Os indivíduos que tenham recebido uma dose de Comirnaty® devem receber uma segunda dose de Comirnaty® para completar a série de vacinação primária.

Doses da vacina Comirnaty® (diluir antes de usar) para suspensão injetável concentrada (30 microgramas/dose) e Comirnaty® (não diluir) para suspensão injetável diluída (30 microgramas/dose) são consideradas intercambiáveis.

Comirnaty® (diluir antes de usar) e Comirnaty® (não diluir) destinados a indivíduos com idade igual ou superior a 12 anos não podem ser utilizados em indivíduos com idades entre 5 e 11 anos de idade (ou seja, 5 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) 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).

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

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.

População pediátrica
A segurança e eficácia de Comirnaty® em crianças com menos de 5 anos 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 (terceira dose) de Comirnaty® em indivíduos com 65 anos de idade ou mais é baseada em dados de segurança e eficácia em adultos com pelo menos 18 a 55 anos de idade.

Modo de administração
Comirnaty® deve ser administrada por via intramuscular (vide subitem Precauções especiais para descarte e outros manuseios).

O local de aplicação preferencial é o músculo deltoide do braço.

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

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 idades acima de 12 anos
Os frascos de Comirnaty® (diluir antes de usar) para idades acima de 12 anos 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 (não diluir) para idades acima de 12 anos
Os frascos de Comirnaty® (não diluir) para idades acima de 12 anos de idade contêm seis doses de vacina, de 0,3 mL por dose.

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. 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)
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) contêm 10 doses de 0,2 mL por dose, após a diluição.

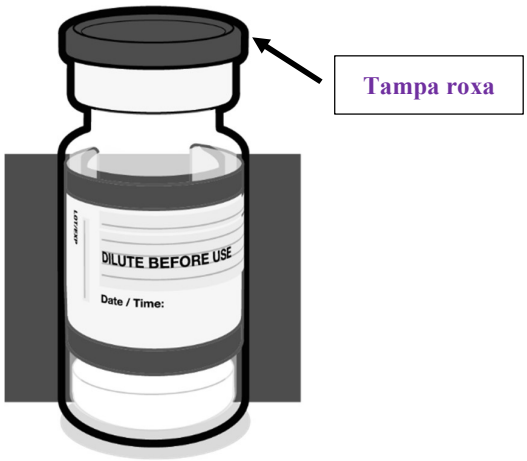
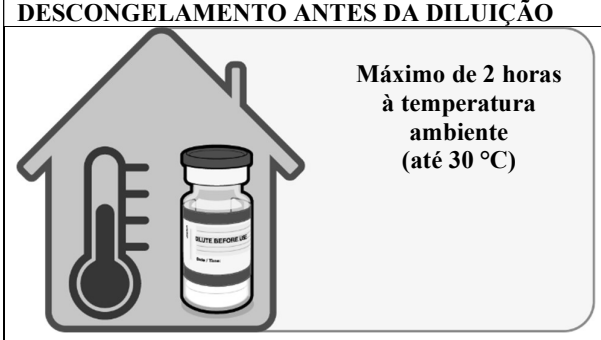
Indivíduos de 5 a 11 anos de idade (ou seja, 5 a menos de 12 anos de idade)
Para extrair 10 doses de um único frasco, devem ser usadas seringas e/ou agulhas de baixo volume morto. Se seringas e agulhas padrão forem usadas, pode não haver volume suficiente para extrair 10 doses de um mesmo frasco.
Independentemente 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.

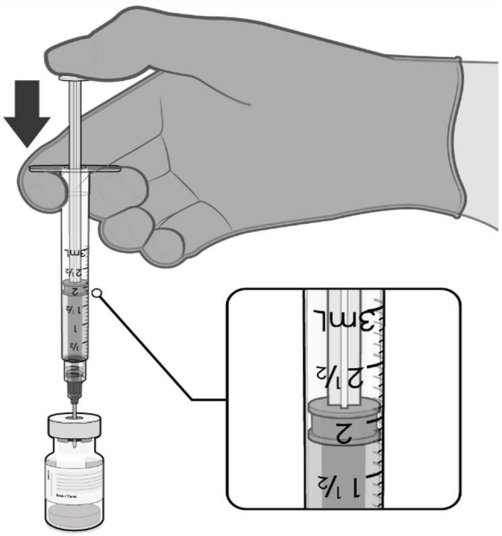
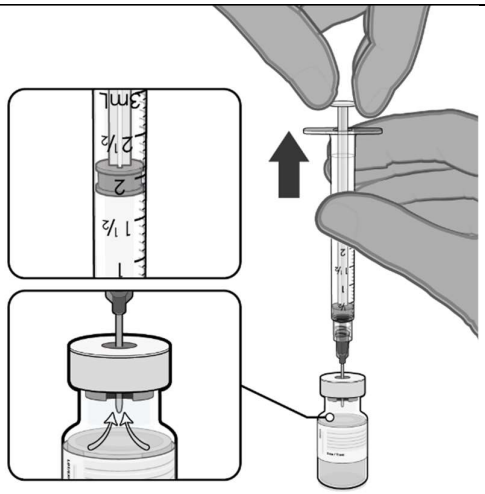
Para instruções sobre manuseio, diluição e preparo da dose da vacina antes da administração, vide subitem Precauções especiais para descarte e outros manuseios.

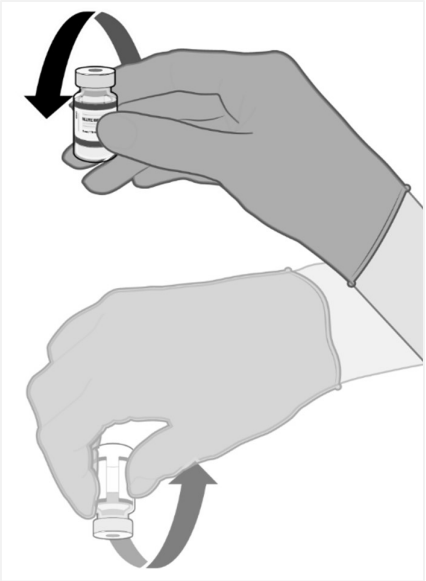
Incompatibilidades
Este medicamento não pode ser misturado com outros medicamentos, exceto aqueles indicados para seu preparo.

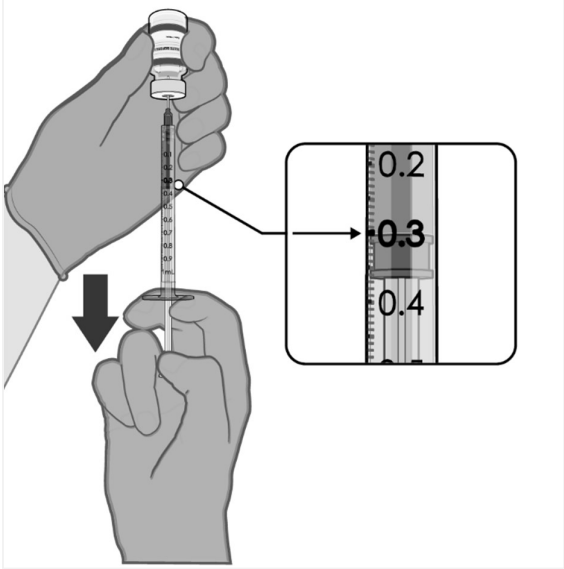
Precauções especiais para descarte e outros manuseios

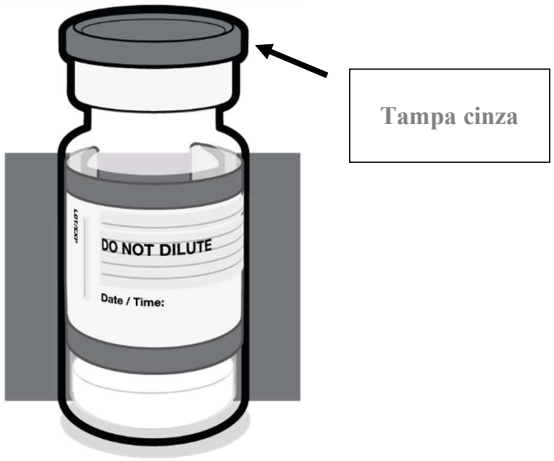
Instruções de manuseio
Comirnaty® deve ser preparada por um profissional de saúde usando técnica asséptica para assegurar a esterilidade da dispersão preparada.

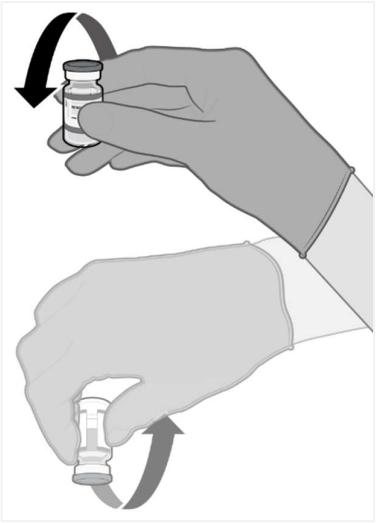
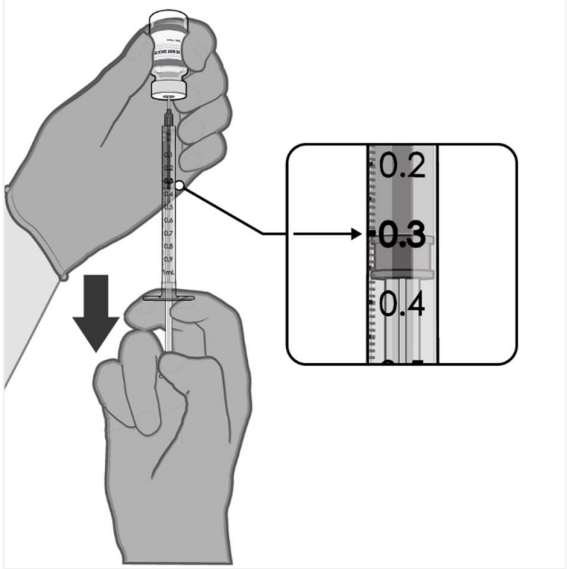
Comirnaty® (diluir antes de usar) para idades acima de 12 anos	
VERIFICAÇÃO DE DOSE	
	Verifique se o frasco tem uma tampa de plástico roxa. Se o frasco tiver uma tampa de plástico cinza, consulte as instruções de manuseio de Comirnaty® (não diluir) para idades acima de 12 anos. Se o frasco tiver uma 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).
DESCONGELAMENTO ANTES DA DILUIÇÃO	
	• 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 12 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.

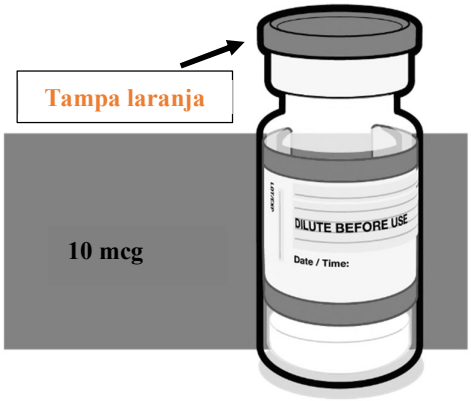
DILUIÇÃO	
 **1,8 mL de solução injetável de cloreto de sódio 0,9%**	• A vacina descongelada deve ser diluída no frasco original com 1,8 mL de solução injetável de cloreto de sódio 9 mg/mL (0,9%), utilizando uma agulha de calibre igual ou inferior a 21 gauge e técnicas assépticas.
 **Puxar o êmbolo até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

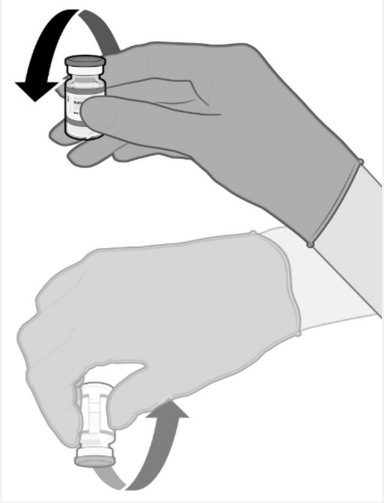
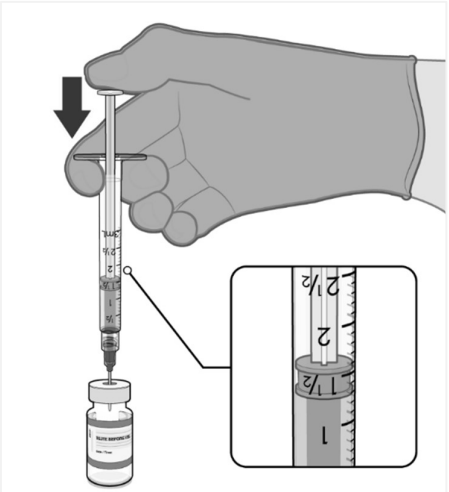
 **Inverter suavemente 10 x**	• Inverta suavemente a dispersão diluída 10 vezes. Não agite. • A vacina diluída deve apresentar-se como uma dispersão esbranquiçada, sem partículas visíveis. Descarte a vacina diluída se observar a presença de partículas ou descoloração.
  Registar a data e hora apropriada. **Usar no prazo de 6 horas após a diluição.**	• Os frascos diluídos devem ser marcados com a data e hora apropriada. • Após a diluição conservar entre 2 ºC e 25 ºC 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.

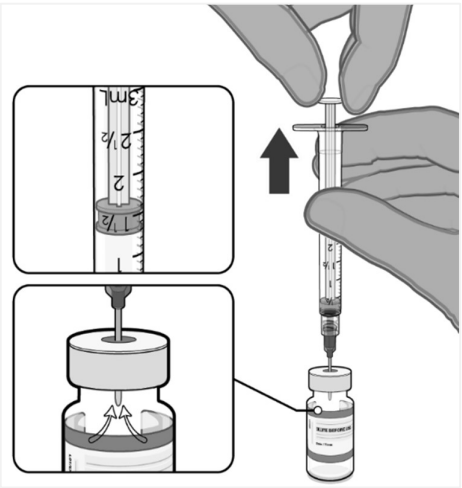
PREPARAÇÃO DE DOSES INDIVIDUAIS DE 0,3 ML DE COMIRNATY®	
 **0.3 mL de vacina diluída**	• Após a diluição, o frasco contém 2,25 mL com possibilidade de extração de 6 doses de 0,3 mL. • Usando técnica asséptica, limpe o batoque do frasco com um algodão antisséptico de uso único. • Retire 0,3 mL de Comirnaty®. 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.

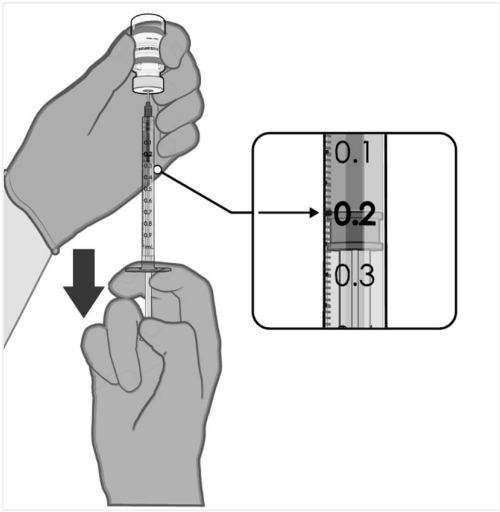
Comirnaty® (não diluir) para idades acima de 12 anos	
VERIFICAÇÃO DA DOSE	
	• Verifique se o frasco tem uma tampa de plástico cinza. Se o frasco tiver uma tampa de plástico roxa, consulte as instruções de manuseio de Comirnaty® (diluir antes de usar) para idades acima de 12 anos. Se o frasco tiver uma 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	
	• Se o frasco multidose estiver conservado congelado, deve ser descongelado antes da utilização. Os frascos congelados devem ser transferidos para um ambiente de 2 °C a 8 °C para descongelar; uma embalagem de 10 frascos pode levar 6 horas para descongelar. Certifique-se de que os frascos estão completamente descongelados antes de usar. • Atualizar o prazo de validade na embalagem. • Os frascos não abertos podem ser conservados até 10 semanas a uma temperatura entre 2 ºC e 8 ºC. • Alternativamente, os frascos individuais congelados podem ser descongelados durante 30 minutos a temperaturas até 30 °C para utilização imediata.

Comirnaty® (não diluir) para idades acima de 12 anos	
 **Inverter suavemente 10 x**	• Mexa suavemente o conteúdo invertendo os frascos 10 vezes antes de usar. Não agite. • Antes de mexer, a dispersão descongelada pode conter partículas amorfas opacas, de cor branca a esbranquiçada. • Após mexer com os movimentos de inversão, a vacina deve apresentar-se como uma dispersão branca a esbranquiçada sem partículas visíveis. Não utilize a vacina se estiverem presentes partículas ou descoloração.
PREPARAÇÃO DE DOSES INDIVIDUAIS DE 0,3 mL DE COMIRNATY®	
 **Vacina com 0,3 mL**	• Utilizando uma técnica asséptica, limpe o batoque do frasco com um algodão antisséptico de uso único. • Retirar 0,3 mL de Comirnaty®. Seringas e/ou agulhas de baixo vo0lume morto devem ser utilizadas 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 forem utilizadas seringas e agulhas padrão, pode não haver volume suficiente para extrair uma sexta dose de um único frasco. • Cada dose deve conter 0,3 mL de vacina. • Se a quantidade de vacina que resta no frasco não puder fornecer uma dose completa de 0,3 mL, descarte o frasco e qualquer excesso de volume. • Descartar qualquer vacina não utilizada 12 horas após a primeira punção. Registrar a data/hora apropriada no frasco.

Comirnaty® (diluir antes de usar) para crianças de 5 a 11 anos de idade (ou seja, 5 a menos de 12 anos de idade)	
VERIFICAÇÃO DA DOSE	
	• Verifique se o frasco tem uma tampa de plástico laranja. Se o frasco tiver uma tampa de plástico roxa, consulte as instruções de manuseio de Comirnaty® (diluir antes de usar) para idades acima de 12 anos. Se o frasco tiver uma tampa de plástico cinza, consulte as instruções de manuseio de Comirnaty® (não diluir) para idades acima de 12 anos.
MANUSEIO ANTES DA UTILIZAÇÃO	
	• 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 ºC e 8 ºC. • Alternativamente, os frascos individuais congelados podem ser descongelados durante 30 minutos a temperaturas até 30 °C para utilização imediata.

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

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

Comirnaty® (diluir antes de usar) para crianças de 5 a 11 anos de idade (ou seja, 5 a menos de 12 anos de idade)	
 Registar 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 ºC e 25 ºC 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®	
 **Vacina diluída com 0,2 mL**	• Utilizando uma técnica asséptica, limpe o batoque do frasco com um algodão antisséptico de uso único. • Retirar 0,2 mL de Comirnaty® para crianças entre 5 e 11 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.

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).

Adicionalmente, 306 participantes existentes da Fase 3, com pelo menos 18 a 55 anos de idade, receberam uma dose de reforço (terceira dose) de Comirnaty® aproximadamente 6 meses após a segunda dose. O perfil de segurança global da dose de reforço (terceira dose) 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.

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 do Estudo 2, com base em dados até a data de corte de 13 de março de 2021, 2.260 adolescentes (1.131 Comirnaty®; 1.129 placebo) tinham de 12 a 15 anos de idade. Destes, 1.308 adolescentes (660 Comirnaty® e 648 placebo) foram acompanhados por pelo menos 2 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%).

Participantes com idade igual ou superior a 18 anos - após dose de reforço (terceira dose)
Um subgrupo de participantes do Estudo 2 de 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 (terceira dose) 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%), arrepios e artralgia (>20%).

As reações adversas observadas durante os estudos clínicos estão listadas abaixo de acordo com as seguintes categorias de frequência:

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).

Tabela 19. Reações adversas em estudos clínicos com Comirnaty® e experiência pós-autorização em indivíduos com 12 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)	Desconhecidas (não podem ser calculadas a partir dos dados disponíveis)
Distúrbios do sangue e do sistema linfático			Linfadenopatia		
Distúrbios do sistema imunitário			Reações de hipersensibilidade (por exemplo, erupção cutânea, prurido, urticária[a;c], angioedema[a;c])		Anafilaxia[c]
Distúrbios do metabolismo e nutricionais			Diminuição de apetite		
Distúrbios do foro psiquiátrico			Insônia		
Distúrbios do sistema nervoso	Cefaleia		Letargia	Paralisia facial periférica aguda[b]	
Distúrbios cardíacos					Miocardite[c], pericardite[c]
Distúrbios gastrointestinais	Diarreia[c]	Náusea; vômito[c]			
Distúrbios da pele e tecido subcutâneo			Hiperidrose; suor noturno		Eritema multiforme[c]
Distúrbios musculoesqueléticos e dos tecidos conjuntivos	Artralgia; mialgia		Dor nas extremidades[d]		
Distúrbios gerais e alterações no local de administração	Dor no local de injeção; fadiga; arrepios; febre[e]; inchaço no local de injeção	Rubor no local de injeção	Astenia; mal-estar geral; prurido no local de injeção		Inchaço extenso do membro vacinado[c]; Edema facial[f]

a. A frequência para as categorias urticária e angioedema foi rara.
b. 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 da vacina de mRNA contra COVID-19. 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.
c. Reações adversas determinadas pós-autorização.
d. Relacionado ao braço que recebeu a vacina.
e. Observou-se uma maior frequência de febre após a segunda dose.
f. Edema facial em pessoas vacinadas com histórico de injeção de preenchimentos dermatológicos foi relatado na fase de pós-comercialização.

Tabela 20. Reações adversas por Classe de Sistema de Órgãos e categoria de frequência do CIOMS listados em ordem decrescente de gravidade médica dentro de cada categoria de frequência e Classe de Sistema de Órgãos: Indivíduos de 5 a 11 anos de idade (ou seja, 5 a menos de 12 anos de idade) (data de corte dos dados: 06 de setembro 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 < 1/000 (≥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 imunitário			Urticária[a,b]; Prurido[a,b]; Erupção cutânea[a,b]			Anafilaxia[a]
Distúrbios do metabolismo e nutricionais			Diminuição do apetite			
Distúrbios do sistema nervoso	Cefaleia					
Distúrbios gastrointestinais		Diarreia;[a] Vômito[a]	Náusea			
Distúrbios musculoesqueléticos e dos tecidos conjuntivos	Mialgia	Artralgia	Dor nas extremidades (braço)[a]			
Distúrbios gerais e alterações no local de administração	Dor no local de injeção; Fadiga; Calafrios; Inchaço no local de injeção; Vermelhidão no local de injeção	Febre	Mal-estar			

a. Estas reações adversas foram identificadas no período pós-autorização. Os seguintes eventos não foram reportados em participantes entre 5 e <12 anos de idade no Estudo C4591007, mas foram reportados em indivíduos com ≥16 anos de idade no Estudo C4591001 (ver Tabela 19): angioedema, letargia, astenia, hiperidrose e suores noturnos.

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

Tabela 21. Reações adversas por SOC e categoria de frequência do CIOMS listadas em ordem descrescente 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 imunitário			Erupção cutânea[a]			Anafilaxia[a]
Distúrbios do metabolismo e nutricionais			Diminuição do apetite			
Distúrbios do sistema nervoso	Cefaleia					
Distúrbios gastrointestinais		Diarreia[a] Vômito[a]	Náusea			
Distúrbios dos tecidos cutâneos e subcutâneos						
Distúrbios musculosqueléticos 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; arrepios	Febre; inchaço no local de injeção; vermelhidão no local de injeção				

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

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.

Wyeth

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 Straβe 15, 06796
Brehna – Alemanha

OU

BioNTech Manufacturing Marburg GmbH
Emil-von-Behring-Straβe 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
Indianópolis – EUA

OU

Baxter Oncology GmbH
Kantstraße 2, 33790
Halle (Westfalen) – 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

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 22/12/2021.

COMSUI_24

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

A Wyeth é uma empresa do Grupo Pfizer