



R1

02/08/2021

**Agência Nacional de Vigilância Sanitária – ANVISA**  
**Gerência-Geral de Medicamentos e Produtos Biológicos – GGMed**

## **PARECER PÚBLICO DE AVALIAÇÃO DA VACINA COVID-19 – COMIRNATY**

### **APROVAÇÃO**

#### **Sumário**

1	Sumário das características do medicamento.....	2
1.1	Nome do medicamento, composição e apresentações comerciais registradas.....	2
1.2	Informações gerais do medicamento .....	2
1.3	Locais de fabricação do medicamento.....	2
2	DADOS DE TECNOLOGIA FARMACÊUTICA.....	3
2.1	Introdução.....	3
2.2	Substância ativa .....	4
2.2.1	Processo de Fabricação .....	4
2.2.2	Impurezas .....	5
2.2.3	Controle de Qualidade.....	5
2.2.4	Embalagem.....	5
2.2.5	Estabilidade .....	5
2.3	Produto Terminado .....	6
2.3.1	Desenvolvimento Farmacêutico.....	6
2.3.2	Fabricação .....	6
2.3.3	Controle de Qualidade.....	7
2.3.4	Caracterização de impurezas .....	8
2.3.5	Embalagem.....	8
2.3.6	Estabilidade .....	8
3	ASPECTOS DE EFICÁCIA E SEGURANÇA .....	9
3.1	Aspectos não clínicos .....	9
3.2	Aspectos clínicos .....	12
3.2.1	Introdução.....	12
3.2.2	Avaliação de segurança e imunogenicidade no estudo de fase 1/2_BNT162-01	12

3.2.3	Avaliação de eficácia, segurança e imunogenicidade no estudo de fase 1/2/3_C4591001 .....	20
4	AVALIAÇÃO BENEFÍCIO-RISCO .....	51
4.1	Benefício clínico - Demonstração de Eficácia.....	51
4.2	Perfil de segurança e riscos conhecidos.....	52
4.3	Incertezas .....	53
5	CONCLUSÕES.....	54
5.1	Termo de compromisso .....	54
6	PUBLICAÇÃO DA DECISÃO .....	56

## **1 SUMÁRIO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO**

Categoria: Produto Biológico Novo - Vacina

### ***1.1 Nome do medicamento, composição e apresentações comerciais registradas***

A empresa WYETH INDÚSTRIA FARMACÊUTICA LTDA solicitou registro do produto Comirnaty (vacina covid-19) na vigência da RDC nº 55/2010 e RDC nº 415/2021.

Cada frasco-ampola da vacina contém 0,45ml do produto, que deve ser diluído para resultar em 6 doses de 0,3ml da vacina. Cada dose da vacina possui 30µg de mRNA  
Excipientes: ALC-0315, ALC-0159, DSPC, colesterol, sacarose, cloreto de sódio, cloreto de potássio, fosfato de sódio dibásico dihidratado, fosfato de potássio monobásico e água para injeção.

Apresentações registradas: 225 MCG SUS DIL INJ CT 195 FA VD INC X 0,45ML.

### ***1.2 Informações gerais do medicamento***

O medicamento é de venda sob prescrição médica.

#### **Indicação terapêutica aprovada**

Imunização ativa contra a doença COVID-19 causada pelo vírus SARS-CoV-2 em participantes  $\geq 16$  anos de idade.

#### **Modo de administração e posologia**

A posologia aprovada é de duas doses da vacina, com 0,3 mL cada, por via intramuscular com um intervalo de 21 dias entre as aplicações.

### ***1.3 Locais de fabricação do medicamento***

Os locais envolvidos na fabricação do medicamento estão descritos a seguir.

<b>Razão Social</b>	<b>Operação</b>	<b>CBPF</b>
Wyeth BioPharma Division of Wyeth Pharmaceuticals, LLC <sup>a</sup> 1 Burt Road Andover, MA 01810 United States	Produção do princípio ativo	CBPF publicado por meio da Resolução nº 5392/ANVISA de 28/12/2020 para Insumos farmacêuticos ativos biológicos- RNAm codificando a proteína Spike do vírus SARS-CoV-2.
BioNTech Manufacturing GmbH An der Goldgrube 12 55131 Mainz Germany	Fabricação do princípio ativo	CBPF publicado por meio da Resolução nº 758/ANVISA DE 18/02/2021 para Insumos farmacêuticos ativos biológicos: RNAm codificando a proteína Spike do vírus SARSCoV-2 (transcrição e digestão).
Rentschler Biopharma SE Erwin-Rentschler-Str. 21 88471 Laupheim Germany	Fabricação do princípio ativo	CBPF publicado por meio da Resolução nº 727/ANVISA de 18/02/2021 para Insumos farmacêuticos ativos biológicos: RNAm codificando a proteína Spike do vírus SARSCoV-2 (etapa de purificação).

O Certificado de Boas Práticas de Fabricação para a linha/ forma farmacêutica do medicamento, emitido pela Anvisa, estava válido no momento da concessão do registro.

## **2 DADOS DE TECNOLOGIA FARMACÊUTICA**

### ***2.1 Introdução***

Comirnaty é uma vacina de RNA mensageiro (mRNA), que codifica a glicoproteína de espícula (proteína S) completa, encapsulado em nanopartículas lipídicas (LNP) para a prevenção da Covid-19.

A sequência da proteína S foi selecionada com base na sequência do isolado do vírus SARS-CoV-2 Wuhan-Hu1, disponível quando do desenvolvimento da vacina.

Após a administração da vacina, o mRNA é introduzido no citoplasma celular onde é traduzido na proteína S de SARS-CoV-2. Essa proteína S é então expressa na superfície celular, induzindo uma resposta imune adaptativa, com produção de anticorpos neutralizantes contra a proteína S.

A vacina Covid-19 (Comirnaty) é uma suspensão injetável multidose para diluição de 0,45mL. Cada frasco deve ser diluído com 1,8mL de cloreto de sódio 0,9%, resultando em um frasco com 6 doses. Cada dose da vacina de 0,3mL contém 30µg de mRNA.

O processo de fabricação desta vacina foi desenvolvido em parceria pelas empresas Pfizer e Biontech. O processo inicial foi escalonado e será realizado por diferentes produtores, mediante transferência de tecnologia.

## **2.2 Substância ativa**

O princípio ativo BNT162b2 é um mRNA de cadeia simples com cap 5' que codifica a proteína S do vírus Sars-Cov-2. A estrutura geral do RNA codificador de antígenos é determinada pela respectiva sequência de nucleotídeos do DNA usado como modelo para transcrição de RNA *in vitro*. Além da sequência otimizada por códons que codifica o antígeno, o RNA contém elementos estruturais comuns otimizados para mediar a alta estabilidade do RNA e eficiência traducional (cap 5', UTR 5', UTR 3', cauda poli (A).

Ademais, um sinal peptídeo intrínseco (sec) é parte de uma estrutura de leitura aberta, sendo traduzido como um peptídeo N-terminal. O RNA não contém uridina; ao invés de uridina a N1-metilpseudouridina modificada é usada na síntese do RNA.

### **2.2.1 Processo de Fabricação**

O processo de fabricação da substância ativa BNT162b2 começa com a síntese de RNA. O RNA é primeiramente sintetizado por meio de uma etapa de transcrição *in vitro* (IVT) seguida pelas etapas de digestão, que auxiliam na purificação. O RNA bruto é então purificado por meio de ultrafiltração/diafiltração. Por último, o RNA passa por uma filtração final antes de ser dispensado e armazenado congelado.

Foram fornecidas informações sobre o controle das etapas críticas e intermediárias de processo, bem como a documentação de validação/avaliação do processo.

Todas as plantas envolvidas na fabricação do princípio ativo possuem certificado de boas práticas de fabricação (CBPF) emitido pela Anvisa.

O processo de fabricação do RNA foi desenvolvido pela BioNTech utilizando o conhecimento da plataforma de outros programas terapêuticos com RNA. O desenvolvimento do processo de fabricação da substância ativa ocorreu então em duas etapas, identificadas como Processo 1 e Processo 2. O processo foi modificado do Processo 1 para o Processo 2 para melhorar a escalabilidade e a fabricação de produtos de RNA longos. Este processo foi transferido da BioNTech para a Pfizer em pequena escala, onde o processo foi executado em dois modelos de alta produtividade em pequena escala para mostrar que o processo poderia ser replicado. Outros estudos foram conduzidos para mitigar o risco de aumento da escala para a escala comercial.

Para o Processo 2, foram feitas escolhas estratégicas para sua otimização. A Biontech transferiu o Processo 2 para a Pfizer em escala laboratorial e as atividades de ampliação do processo foram então realizadas em paralelo pela Biontech e pela Pfizer. Ambas as

empresas se alinharam nos processos de fabricação em pequena escala e em escala comercial.

A avaliação da comparabilidade da qualidade da substância ativa fabricada pela Biontech e Pfizer adotou uma abordagem por etapas. Como primeiro passo, a comparabilidade analítica dos atributos de qualidade críticos da substância ativa foi avaliada para lotes do Processo 1 fabricados na Biontech e lotes do Processo 2 fabricados na Pfizer. A avaliação da comparabilidade analítica incluiu uma combinação de testes de liberação e de caracterização intensificada. Posteriormente, foi realizada uma caracterização intensificada para comparar elementos primários e elementos de estrutura de ordem mais elevada da substância ativa. Os estudos demonstraram de forma satisfatória que a substância ativa obtida por ambos os fabricantes é comparável.

### ***2.2.2 Impurezas***

Impurezas e contaminantes potenciais relacionados ao processo de fabricação da substância ativa e impurezas relacionadas ao produto são controlados por meio da especificação de liberação da substância ativa.

### ***2.2.3 Controle de Qualidade***

Os critérios de aceitação estabelecidos para a liberação e estabilidade da substância ativa são baseados nos dados disponíveis no momento da solicitação do registro da vacina. Estes critérios serão reavaliados e alterados conforme apropriado, quando mais dados estiverem disponíveis.

A validação dos procedimentos analíticos foi realizada para assegurar a qualidade do produto. Os procedimentos analíticos quantitativos foram validados de acordo com os parâmetros apresentados no ICH Q2(R1). Os procedimentos compendiais foram verificados para uso de acordo com as farmacopeias aplicáveis. Todos os procedimentos analíticos não-compendiais e compendiais foram confirmados como adequados para o uso pretendido.

Os dados das análises dos lotes de substâncias ativa fabricados para estudos de toxicologia não clínica, ensaios clínicos, qualificação do desempenho do processo (PPQ), fornecimento de emergência e estabilidade foram apresentados. Em geral, os resultados demonstram a consistência da capacidade do processo de fabricação.

### ***2.2.4 Embalagem***

A substância ativa é armazenada em recipientes de acetato de vinil etileno (EVA) de 12L ou 16,6L.

### ***2.2.5 Estabilidade***

O prazo de validade inicial da substância ativa é de 6 meses quando armazenada na condição de longo prazo de  $-20 \pm 5^{\circ}\text{C}$  em bolsas EVA.

### **2.3 Produto Terminado**

O produto terminado é fornecido como um concentrado multidose sem conservantes para ser diluído para injeção intramuscular, destinado a 6 doses. O produto terminado é uma dispersão estéril de nanopartículas lipídicas (LNPs) contendo RNA em tampão crioprotetor aquoso. A formulação contém os seguintes excipientes: ALC-0315, ALC-0159, DSPC, colesterol, sacarose, cloreto de sódio, cloreto de potássio, fosfato de sódio dibásico dihidratado, fosfato de potássio monobásico e água para injeção.

Cada frasco, contendo 0,45 mL do produto terminado, fornece um total de 6 doses após a diluição por adição de 1,8 mL de solução estéril de cloreto de sódio a 0,9%. Cada dose contém 30 µg de RNA em 0,3 mL.

O produto terminado é fornecido em frasco de vidro de 2 mL selado com rolha de borracha de bromobutila e selo de alumínio com tampa de plástico *flip-off*.

#### **2.3.1 Desenvolvimento Farmacêutico**

O desenvolvimento farmacêutico do produto acabado utiliza os princípios descritos no guia ICH Q8 Pharmaceutical Development e foi baseado em conhecimento científico e experiência anterior com vacinas de nanopartículas de lipídios de RNA semelhantes, bem como em avaliações de risco e estudos de desenvolvimento. Uma abordagem global para o desenvolvimento está sendo realizada em várias instalações de fabricação, a fim de maximizar a produção e disponibilidade de vacinas.

A empresa apresentou a descrição do processo de fabricação da vacina, incluindo todas as etapas, controles em processo, controles de qualidade, bem como a definição das condições para realização dos estudos de estabilidade e as especificações de controle de qualidade.

#### **2.3.2 Fabricação**

O produto acabado é fabricado pelas empresas Pfizer Manufacturing Belgium NV, Polymun Scientific Immunbiologische Forschung GmbH e mibe GmbH Arzneimittel. A empresa Wyeth forneceu a descrição do processo de fabricação, identificando os parâmetros críticos de processo, atributos de qualidade e testes dos controles em processo, bem como a descrição do processo de filtração esterilizante, estudos de validação, os equipamentos e insumos utilizados na produção.

O processo de fabricação inicia-se com o descongelamento da substância ativa, que por sua vez é diluída e envolvida pelos lipídeos, passando, posteriormente, por etapas de troca de tampão, concentração e filtração. A partir da filtração, o produto segue para a etapa de embalagem final ou é transportado para os locais responsáveis pela embalagem do produto.

As plantas envolvidas na produção da vacina são certificadas para as Boas Práticas de Fabricação pela Anvisa para a linha de fabricação da vacina covid-19.

### 2.3.3 *Controle de Qualidade*

A empresa apresentou as especificações dos testes para o controle de qualidade do produto terminado.

Para o controle de qualidade da vacina são realizados os testes de aparência (visual), aparência (partículas visíveis), partículas subvisíveis, pH, osmolalidade, tamanho de LNP, polidispersidade de LNP, encapsulamento do RNA, teor de RNA, teor de ALC-0315, teor de ALC-0159, teor de DSPC, teor de colesterol, conteúdo do frasco-ampola (volume), identidades lipídicas, identidade da sequência de RNA codificado, expressão *in vitro*, integridade do RNA, endotoxina bacteriana, esterilidade e integridade do sistema de fechamento.

Foi realizada a validação dos procedimentos analíticos para garantir a composição, concentração, identidade, potência, pureza e segurança do medicamento BNT162b2. Todos os procedimentos analíticos compendiais e não compendiais foram confirmados como adequados para o uso pretendido. Os procedimentos analíticos foram validados em relação a parâmetros apresentados em ICH Q2(R1), Validação de Procedimentos Analíticos: Texto e Metodologia, para as respectivas categorias de metodologia.

Foram apresentados os certificados de análise contemplando os resultados obtidos para lotes de produto terminado utilizados para estudos de toxicologia não clínica, estudos clínicos, fornecimento emergencial e estabilidade. A estratégia de testes analíticos aplicada ao medicamento evoluiu ao longo do histórico de desenvolvimento. Todos os resultados atenderam aos critérios de aceitação no momento da liberação.

O processo de fabricação da substância ativa (RNAm) foi completamente validado, fornecendo maior segurança sobre a consistência de produção de etapas críticas para a qualidade do produto final. A avaliação do processo em escala comercial para o encapsulamento do mRNA com os lipídeos (produção do LNP), passo também crítico para a atividade do produto, ainda está em andamento em todos os fabricantes responsáveis por esta etapa. No entanto, destaca-se que dados do processo em menor escala e dados preliminares da escala comercial apontam para a consistência de produção em todos os produtores da etapa de LNP, bem como das etapas de envase e embalagem do produto.

Uma comparabilidade passo-a-passo da qualidade do produto acabado está sendo realizada. Como um passo inicial, será demonstrada a comparabilidade entre os lotes clínicos e de suprimento emergencial por meio de uma combinação de testes de liberação e caracterização extensiva. Posteriormente, a comparabilidade será estabelecida entre lotes comerciais representativos do produto acabado, produzidos por cada local de fabricação comercial, por meio da qualificação de desempenho completo e do programa de verificação contínua do processo.

A comparabilidade de ALC-0315, DSPC e colesterol de diferentes fornecedores será estabelecida no nível de matéria-prima e com avaliação LNP em escala laboratorial. Não houve mudança no fornecedor ALC-0159.

Os testes e critérios de aceitação das especificações foram selecionados com base no guia ICH Q6B, resultados analíticos obtidos para os lotes avaliados, precisão dos procedimentos usados, diretrizes farmacopeicas e/ou regulamentares e conhecimento adquirido durante o desenvolvimento de métodos analíticos e de processo.

Devido ao estágio de desenvolvimento do produto, os critérios de aceitação foram, no geral, baseados em experiências e dados limitados. Desta forma, os limites estabelecidos até o momento não estão restritos aos dados obtidos para os lotes já produzidos e/ou aos lotes utilizados em estudos clínicos. Os critérios de aceitação serão reavaliados na medida em que mais dados forem obtidos, conforme estabelecido no termo de compromisso firmado entre a empresa e a Anvisa.

#### ***2.3.4 Caracterização de impurezas***

O perfil de impurezas do produto terminado é baseado, principalmente, no perfil de impurezas dos materiais usados para sua fabricação. As impurezas dos lipídios são controladas pelos critérios de aceitação utilizados para sua fabricação.

Todas as impurezas relacionadas ao processo estão presentes apenas em pequenas quantidades e são ainda reduzidas durante o processo de fabricação do produto terminado por etapas de diluição e filtração.

#### ***2.3.5 Embalagem***

O recipiente do produto acabado consiste em um frasco-ampola de vidro borossilicato Tipo I transparente e incolor com um volume de preenchimento nominal de 2mL, com um volume de preenchimento nominal de 2mL (6 doses), com rolha de borracha bromobutílica, além de selo de alumínio.

Os frascos-ampola de medicamento são colocados em caixas de papelão ondulado com tampas, contendo 195 frascos.

A empresa demonstrou a compatibilidade do material de embalagem com o produto terminado.

#### ***2.3.6 Estabilidade***

O prazo de validade inicial do produto acabado é de 6 meses quando armazenado na condição de armazenamento pretendida de -90°C a -60°C. O prazo de validade inicial é baseado nos dados atualmente disponíveis de estudos de estabilidade utilizando material de lotes de suprimentos de emergência, lotes clínicos e um lote não clínico do medicamento. Além disso, estudos de estabilidade de suporte também são apresentados para dois lotes clínicos de um protótipo inicial da vacina, fabricada na mesma plataforma.



Após a fabricação, no mínimo três lotes de qualificação de desempenho também serão avaliados nos estudos de estabilidade formal, de acordo com as diretrizes do ICH.

### **3 ASPECTOS DE EFICÁCIA E SEGURANÇA**

A vacina Comirnaty (número de código do desenvolvedor BioNTech BNT162 e número de código da Pfizer PF- 07302048) é uma vacina desenvolvida para prevenir a COVID-19, causada pelo vírus SARS-CoV-2.

A posologia proposta para uso comercial é de 30 ug de RNA administrados via intramuscular (IM) nos Dias 1 e 22.

#### ***3.1 Aspectos não clínicos***

A farmacologia primária, distribuição, metabolismo e segurança da vacina Comirnaty foram avaliadas em estudos não clínicos de farmacologia, farmacocinética, biodistribuição e toxicidade *in vitro* e *in vivo*. A avaliação de toxicidade não clínica incluiu dois estudos de toxicidade de dose repetida e um estudo de toxicidade reprodutiva e do desenvolvimento em ratos Wistar Han.

Os estudos não clínicos que foram apresentados estão descritos na Tabela 1.

#### **Tabela 1. Estudos não clínicos**

Número do estudo	Tipo do estudo	Espécies/sistema de teste	Item de teste	Dose [RNA]
<b>Estudos de farmacologia – BNT162b2</b>				
R-20-0085	Imunogenicidade in vivo	Camundongos BALB/c	BNT162b2 (V9)	0,2, 1, 5 µg
R-20-0112	Imunogenicidade in vivo	Camundongos BALB/c	BNT162a1, BNT162b1, BNT162b2 (V9), BNT162c2	5 µg
R-20-0211	Expressão de proteína in vitro	Cultura de células	BNT162b2 (V9)	Variado
VR-VTR-10671	Imunogenicidade in vivo e desafio de SARS-CoV-2	Macacos Rhesus	BNT162b2 (V9)	30 e 100 µg
<b>ADME</b>				
PF-07302048_06Jul20_072424	PK de ALC-0315 e ALC-0159	Ratos Wistar Han	Luciferase codificadora de modRNA formulada em LNP, comparável a BNT162b2	1 mg/kg
R-20-0072	Distribuição in vivo	Camundongos BALB/c	Luciferase codificadora de modRNA formulada em LNP, comparável a BNT162b2	2 µg
185350	Distribuição in vivo	Ratos Wistar Han	Luciferase codificadora de modRNA formulada em LNP, comparável a BNT162b2, com quantidades residuais de [ <sup>3</sup> H]-CHE como rótulo não difusível	50 µg
01049-20008	Metabolismo in vitro	Camundongos CD-1/ICR, ratos Wistar Han e/ou Sprague Dawley, macacos cynomolgus e microsomas de fígado humanos, fração S9, hepatócitos	ALC-0315	NA
01049-20009				
01049-20010				
01049-20020			ALC-0159	NA
01049-20021				
01049-20022				
PF-07302048_05Ago20_043725	Metabolismo in vitro e in vivo	Sangue, frações de S9 de fígado e hepatócitos de camundongos CD-1, ratos Wistar Han, macacos cynomolgus e humanos. Amostras in vivo de plasma, urina, fezes e fígado de ratos Wistar Han	In vitro: ALC-0315 e ALC-0159  In vivo: luciferase codificadora de modRNA formulada em LNP, comparável a BNT162b2	1 mg/kg de modRNA (amostras in vivo)
<b>Toxicologia – Estudos com as variantes de BNT162b2</b>				
38166	Toxicidade de dose repetida	Ratos Wistar Han	BNT162b2 (V8)	100 µg
20GR142	Toxicidade de dose repetida	Ratos Wistar Han	BNT162b2 (V9)	30 µg
20256434	Reprodutiva e no desenvolvimento	Ratos Wistar Han	BNT162b2 (V9)	30 µg

As principais avaliação e resultados dos estudos não clínicos *in vivo* são descritos em seguida.

#### *Estudos de imunogenicidade*

Estudos não clínicos em camundongos e macacos Rhesus demonstram que BNT162b2 gera uma resposta rápida de anticorpos com títulos neutralizantes do SARS-CoV-2

mensuráveis após uma única dose e aumentos importantes nos títulos após a segunda dose. Uma resposta celular dominante Th1 foi evidente nesses estudos. As respostas das células T CD8+ específicas também foram detectáveis em animais imunizados com BNT162b2.

#### *Estudo de desafio de SARS-CoV-2 em primatas não humanos*

Em um estudo de desafio de SARS-CoV-2 em macacos rhesus, a imunização com BNT162b2 forneceu proteção completa contra a presença de RNA viral detectável nos pulmões em comparação ao controle salino sem nenhuma evidência clínica, radiológica ou histopatológica de evolução da doença provocada pela vacina.

#### *Farmacocinética*

Um estudo de farmacocinética em ratos demonstrou que os novos excipientes lipídicos na formulação LNP, ALC-0315 e ALC-0159 distribuem-se do plasma ao fígado. Não houve excreção detectável de qualquer um desses lipídios na urina. A porcentagem da dose excretada inalterada nas fezes foi ~1% para ALC-0315 e ~50% para ALC-0159.

#### *Biodistribuição*

A biodistribuição foi avaliada usando injeção intramuscular de luciferase codificadora de modRNA formulada com LNP em camundongos BALB/c. A expressão da proteína luciferase foi demonstrada no local da injeção 6 horas após a dose e não foi detectada após 9 dias. A luciferase foi detectada em menor grau no fígado; a expressão estava presente em 6 horas após a injeção e não foi detectada em 48 horas após a injeção. Após a administração IM de uma formulação de LNP-mRNA radiomarcada contendo ALC-0315 e ALC-0159 em ratos, a porcentagem da dose administrada também foi maior no local da injeção. Fora do local da injeção, a recuperação total da radioatividade foi maior no fígado e muito menor no baço, com pouca recuperação nas glândulas adrenais e ovários. O metabolismo de ALC-0315 e ALC-0159 parece ocorrer lentamente, pelo metabolismo hidrolítico das funcionalidades de éster e amida, respectivamente.

#### *Toxicologia*

O rato Wistar foi utilizado como um modelo animal toxicológico em estudos de toxicidade de dose repetida. A administração de BNT162b2 por injeção IM a ratos Wistar Han machos e fêmeas, uma vez por semana, em um total de 3 ciclos semanais de dosagem evidenciou respostas inflamatórias esperadas à vacina, como edema e eritema nos locais da injeção, elevação transitória da temperatura corporal, elevações na contagem de leucócitos e reagentes da fase aguda e razões A:G mais baixas. A administração de BNT162b2 foi bem tolerada sem evidência de toxicidade sistêmica em estudos de toxicidade de doses repetidas.

#### *Toxicidade reprodutiva e de desenvolvimento*

A administração intramuscular da vacina em ratas Wistar, antes e durante a gestação, não foi associada a efeitos adversos (peso corporal, consumo de alimentos e efeitos localizados no local da injeção) após cada administração da dose. Não houve efeitos sobre o desempenho de acasalamento ou fertilidade em ratas ou na sobrevivência embriofetal ou pós-natal, crescimento ou desenvolvimento da prole. Uma resposta imune foi confirmada em ratas após a administração de cada vacina candidata e essas respostas também foram detectáveis na prole (fetos e filhotes).

#### *Genotoxicidade e Carcinogenicidade*

Não foram realizados estudos de genotoxicidade e carcinogenicidade com BNT162b2, uma vez que os componentes do construto da vacina são lipídios e RNA e não se espera que tenham potencial genotóxico, carcinogênico ou tumorigênico.

A avaliação não clínica demonstrou que a vacina Comirnaty é imunogênica em camundongos, ratos e primatas não humanos, e os estudos de toxicidade apoiam o uso desta vacina em estudos clínicos. Os resultados dos estudos de desafio e de biodistribuição forneceram dados adicionais favoráveis referentes à a segurança clínica.

## **3.2 Aspectos clínicos**

### **3.2.1 Introdução**

Os dados clínicos apresentados para dar suporte ao registro da vacina foram obtidos de dois estudos clínicos: estudo BNT162-01, um estudo de fase 1/2, e o estudo pivotal C4591001, um estudo de fase 1/2/3.

O estudo BNT162-01 é um estudo de fase 1/2, primeiro em humanos, de determinação de nível de dose com avaliação de adultos saudáveis de 18 a 85 anos. Foram apresentados os dados de segurança e imunogenicidade da Fase 1 disponíveis para os adultos de 18 a 55 anos de idade. Várias candidatas a vacina foram avaliadas neste estudo. Para cada candidata a vacina, os participantes receberam níveis crescentes de dose (N=12 por nível de dose) com a progressão para níveis subsequentes de dose com base na recomendação do Comitê de Avaliação de Segurança do Patrocinador (SRC).

O C4591001 é o estudo pivotal de Fase 1/2/3, randomizado, controlado por placebo e está em andamento, que incluiu adultos e adolescentes de 5 a 17 anos de idade. O objetivo do estudo C4591001 é avaliar a segurança, tolerabilidade, imunogenicidade e eficácia da vacina para prevenção da COVID-19.

A imunogenicidade foi avaliada na Fase 1 do estudo BNT162-01 e em todas as fases do Estudo C4591001. As avaliações de imunogenicidade na Fase 3 do Estudo C4591001 foram exploratórias, planejadas para serem concluídas em um momento posterior e não foram incluídas na submissão de registro. Foram apresentados resultados de imunogenicidade até a fase 2 do estudo.

### **3.2.2 Avaliação de segurança e imunogenicidade no estudo de fase 1/2\_BNT162-01**

O estudo BNT162-01 é um estudo de fase 1, primeiro em humanos, de determinação de nível de dose que está em andamento, no qual adultos saudáveis de 18 a 85 anos de idade receberam vacina ativa para avaliação da segurança e imunogenicidade de diferentes candidatas a vacina em vários níveis de dose.

A população do estudo BNT162-01 inclui participantes adultos, homens e mulheres, considerados saudáveis e sem sintomas de COVID-19 ou evidência de infecção por SARSCoV- 2 nos 30 dias antes de entrar no estudo.

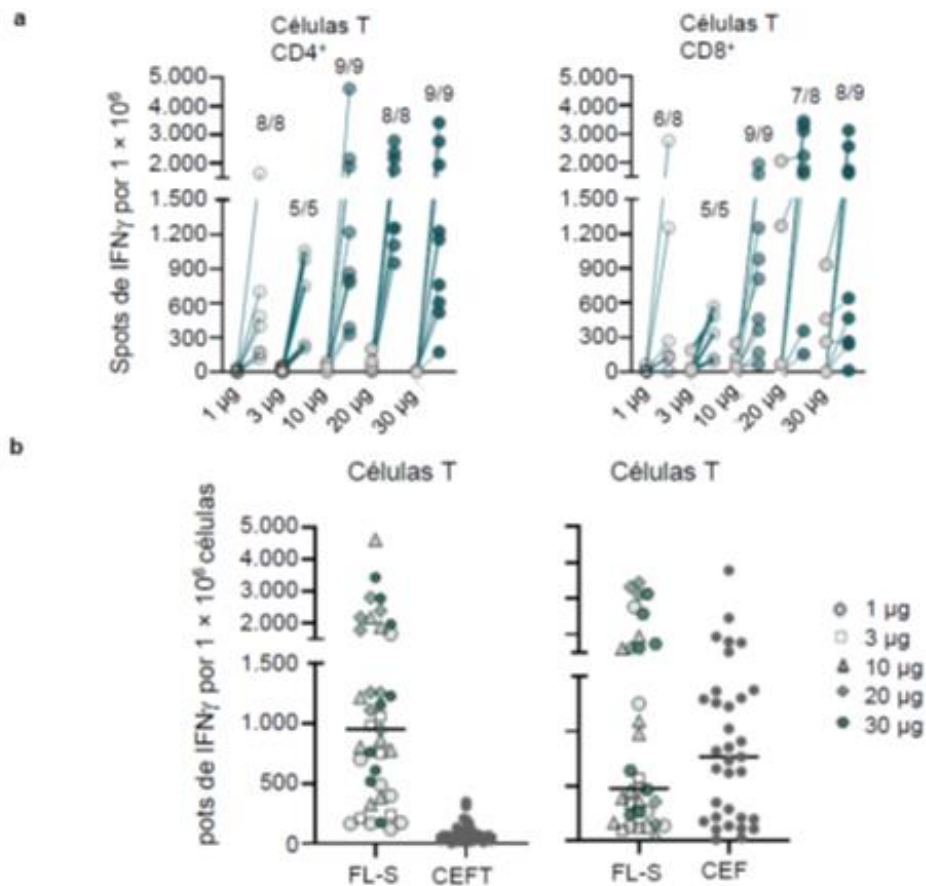
No estudo BNT162-01, duas candidatas a vacina da plataforma modRNA, BNT162b1 e BNT162b2, foram administradas por via IM no braço em um regime de duas doses separadas por aproximadamente 21 dias.

Obs: A vacina candidata BNT162b2, que corresponde à vacina aprovada Comirnaty, foi selecionada para continuação de desenvolvimento clínico nas Fases 2/3 do estudo principal C4591001.

#### *Resultados de resposta celular*

A maioria dos participantes que receberam duas doses de BNT162b2 apresentou respostas significativas de célula T CD4+ (39/39, 100%) e CD8+ (35/39, 89,7%) específicas da proteína S de SARS-CoV-2. Tais respostas foram direcionadas a diferentes partes do antígeno, incluindo epitopos no domínio de ligação ao receptor (RBD), o que indica a indução de respostas de vários epitopos pela BNT162b2.

A dosagem dupla de BNT162b2 levou a um aumento substancial na incidência e magnitude de respostas das células T (Figura 1). Participantes com as respostas de células T CD4+ mais significativas apresentaram >10 vezes das respostas de memória observadas nos mesmos participantes com relação a peptídeos imunodominantes do pool de epitopos de comparação, CEFT (Figura 1). Foram observadas respostas significativas de células T CD8+ na maioria dos participantes. Tais respostas foram equiparáveis às respostas de memória com relação ao pool de epitopos de comparação.



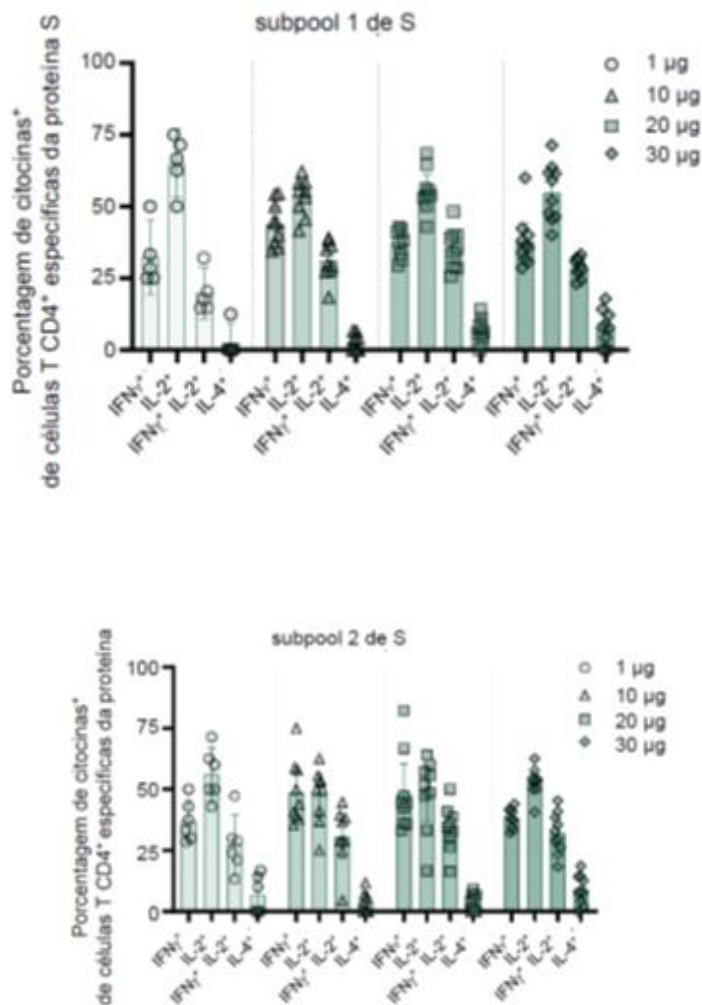
As frações de PBMC obtidas dos participantes imunizados com BNT162b2 nos dias 1 (pré-dose 1) e 29 (7 dias após a dose 2) foram analisadas em um IFN $\gamma$  ELISPOT *ex vivo*. Os pools de epitopos de células T de patógenos comuns (CEF e CEFT) foram incluídos para avaliação da reatividade geral das células T; o meio de cultura celular foi usado como controle negativo. Cada ponto representa a soma das médias normalizadas das contagens de spots de poços duplicados para células de um único participante estimulado com 2 pools de peptídeos correspondentes à proteína S de tipo selvagem de tamanho completo após a subtração do controle contendo somente o meio. **A**, Para cada nível de dose, os pontos de dados à esquerda são de PBMCs extraídos no dia 1; os pontos à direita são de PBMCs extraídos no dia 29. As razões acima dos pontos de dados pós-dose do dia 29 referem-se ao número de participantes com resposta de células T CD4<sup>+</sup> e CD8<sup>+</sup> detectável dentro do total de participantes testados por nível de dose. **B**, Respostas de células T CD4<sup>+</sup> (n=22) e CD8<sup>+</sup> (n=19) específicas da proteína S no dia 29 em todos os participantes com resposta positiva à proteína S e suas respostas amnésicas de células T aos pools de epitopos CEFT e CEF. As linhas horizontais representam a mediana de cada nível de dose. CEF: Peptídeos HLA restritos de classe I originados de citomegalovírus (CMV), vírus Epstein-Barr (EBV) e vírus influenza, que devem estimular a produção de IFN $\gamma$  a partir de células T CD8<sup>+</sup> na maioria dos doadores. CEFT: Peptídeos HLA restritos de classe II originados de CMV, EBV, vírus influenza e toxina tetânica, que devem estimular a produção de IFN $\gamma$  a partir de células T CD4<sup>+</sup> na maioria dos doadores.

**Figura 1. Frequência e magnitude das respostas de células T CD4<sup>+</sup> e CD8<sup>+</sup> induzidas pela BNT162b2 com os diferentes níveis de dose**

A funcionalidade e a polarização de células T específicas da proteína S de SARS-CoV-2 induzidas por BNT162b2 foram avaliadas através da acumulação intracelular de citocinas IFN $\gamma$ , IL-2, e IL-4 medida após estimulação com pools de peptídeos sobrepostos, que representam a sequência completa da proteína S do SARS-CoV-2. Para comparação, foram usadas frações de PBMC de 15 pacientes convalescentes com COVID-19 confirmada virologicamente.

Duas doses de BNT162b2 induziram respostas de células T CD4+ e CD8+ específicas da proteína S. Células T CD4+ específicas da proteína S apresentaram um perfil de citocinas enviesado para Th1 com secreção de IFN $\gamma$  ou IL-2 ou de ambos (Figura 2).

As respostas das células T induzidas por BNT162b2, principalmente para células T CD8+, incluíram o RBD e regiões não RBD da proteína S. O BNT162b2 induziu respostas de células T CD4+ e CD8+ polifuncionais e pró-inflamatórias na maioria dos participantes. A polarização Th1 da resposta das células T auxiliares caracterizou-se por produção robusta de IFN $\gamma$  e IL-2, e somente uma pequena produção de IL-4, mediante novo estímulo específico do antígeno (pools de peptídeos da proteína S do SARS-CoV-2).



As barras representam as frações médias aritméticas com intervalo de confiança de 95%. A produção de citocina foi calculada através da soma das frações de todas as células T CD4+ positivas para IFN $\gamma$ , IL-2, IFN $\gamma$  e IL-2, ou IL-4, após o estímulo com subpool 1 ou 2 de peptídeos da proteína S. Os indivíduos que não apresentaram resposta de CD4+ (<0.03% do total de células T CD4+ com produção de citocina; subpool 1 – 1  $\mu$ g n=2 e 10  $\mu$ g n=1; subpool 2 – 1  $\mu$ g n=1 e 10  $\mu$ g n=1) não foram incluídos na análise. Dados do grupo de dose de 3  $\mu$ g não estavam disponíveis na data de corte.

**Figura 2. Células T CD4+ específicas da proteína S produtoras das citocinas indicadas como fração do total das células T CD4+ específicas da proteína S que produzem citocinas – BNT162b2.**

As células T CD8+ específicas da proteína S secretaram IFN $\gamma$  em 32/36 participantes, com secreção de IL-2 também detectada. Foram identificadas respostas significativas de células T CD8+ preexistentes em relação à região C-terminal da proteína S em 6/36

participantes, que não apresentaram nenhuma amplificação adicional mediante dosagem com BNT162b2. No geral, a fração média das células T CD4+ e CD8+ específicas da proteína S foi substancialmente maior (isto é, a resposta de CD8+ de IFN $\gamma$  para o subpool 1 de proteína S dos participantes submetidos à administração de 30  $\mu$ g foi 12,5 vezes superior) do que a observada em 18 pacientes recuperados da COVID-19.

#### *Títulos neutralizantes do SARS-CoV-2*

Na data de corte dos dados de imunogenicidade, os resultados para os títulos neutralizantes no soro estavam disponíveis para participantes do conjunto de imunogenicidade como indicado abaixo:

- BNT162b1: 60 participantes em 5 grupos de dose: 12 participantes em cada um dos grupos de 1  $\mu$ g, 10  $\mu$ g, 30  $\mu$ g, 50  $\mu$ g e 60  $\mu$ g.
- BNT162b2: 45 participantes em 4 grupos nível dose: 9 no grupo de 1  $\mu$ g e 12 participantes em cada um dos grupos de 10  $\mu$ g, 20  $\mu$ g e 30  $\mu$ g.

Após a administração da dose 1 e anteriormente à dose 2, tanto BNT162b1 quanto BNT162b2 apresentaram pequenos aumentos acima do valor basal nas GMTs de neutralização do SARS-CoV-2.

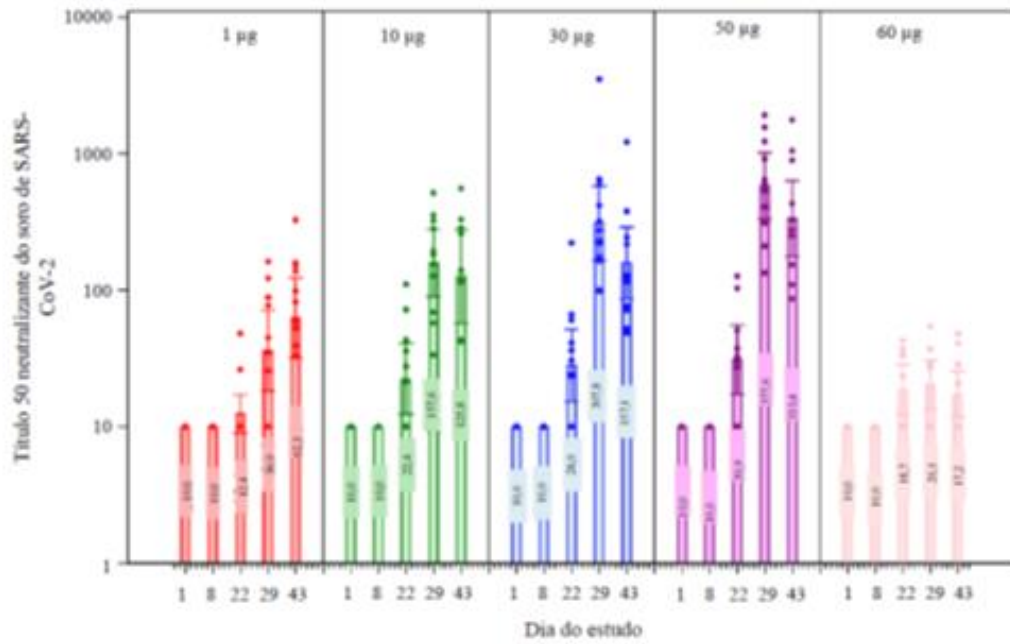
No geral, ambas as candidatas a vacina desencadearam um efeito potencializador após a administração da dose 2, resultado este mais acentuado com a dosagem de 30  $\mu$ g.

Com relação ao BNT162b1, participantes que receberam 30  $\mu$ g apresentaram GMTs 11,0 vezes maiores no dia 29 do que os do dia 22 (Figura 3).

Com relação ao BNT162b2, participantes que receberam 30  $\mu$ g apresentaram GMTs, no dia 29, 16,5 vezes maiores do que os do dia 22 (Figura 4).

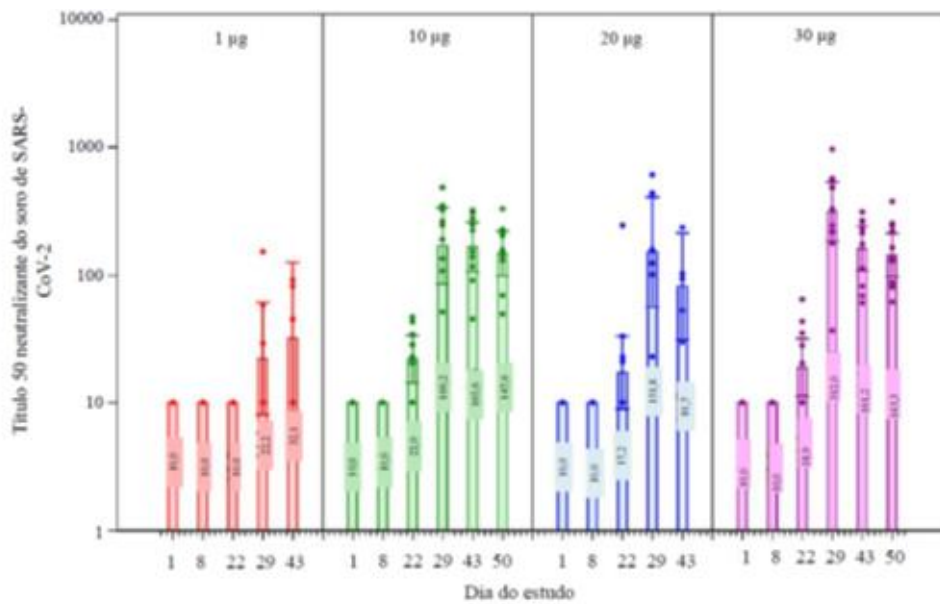
Com 21 dias da administração da dose 2 (dia 43), as GMTs neutralizantes foram análogas às observadas no dia 29 com todos os níveis de dose para ambas as candidatas.





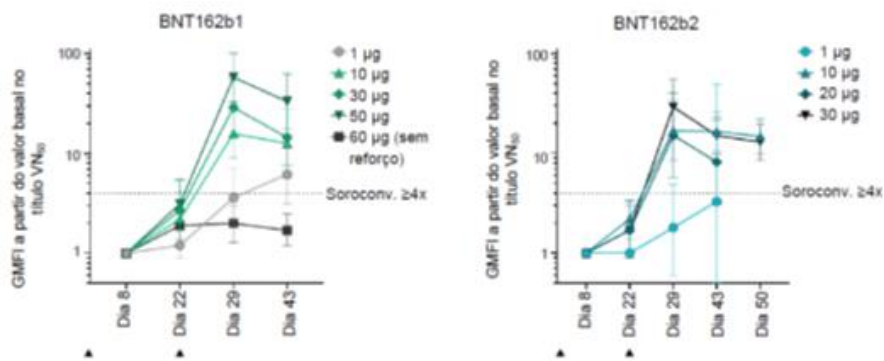
Pontos apresentam níveis individuais de anticorpos.  
 Números dentro de cada barra denotam média geométrica  
 Fontes laboratoriais: Pfizer Pearl River, University of Texas  
 Data de corte: 13AUG2022

Figura 3. Média geométrica e IC de 95%: Título 50 neutralizante do soro para SARS-CoV-2 – BNT162b1 – Conjunto de imunogenicidade



Pontos apresentam níveis individuais de anticorpos.  
 Números dentro de cada barra denotam média geométrica  
 Fontes laboratoriais: Pfizer Pearl River, University of Texas  
 Data de corte: 13AUG2022

Figura 4. Média geométrica e IC de 95%: Título 50 neutralizante do soro de SARS-CoV-2 – BNT162b2 – Conjunto de imunogenicidade



Aumento da média geométrica (GMFI) do valor inicial dos títulos 50% de anticorpos neutralizantes de SARS-CoV-2 com ICs de 95%. Setas indicam valor inicial (Dose 1, Dia 1) e Dose 2 (Dia 22). O grupo BNT162b1 de 60 µg não recebeu a dose 2. Linhas pontilhadas horizontais representam limite de seroconversão (aumento  $\geq 4$  vezes).

**Figura 5. Aumento do valor inicial dos títulos funcionais 50% de anticorpos neutralizantes de SARS-CoV-2 – BNT162b1 e BNT162b2 – Conjunto de imunogenicidade**

### **Resultados de segurança**

São descritos neste parecer os resultados referentes à vacina candidata BNT162b2, que foi a vacina selecionada para desenvolvimento clínico nas fases finais do estudo C4591001 e corresponde à vacina comercial Comirnaty.

#### *População de segurança*

Durante a parte da Fase 1 do estudo BNT162-01, 60 participantes, dentre os quais 43% pertenciam ao sexo masculino e 57% ao sexo feminino, 100% eram brancos, 0% hispânicos/latinos, com uma mediana de 42 anos de idade, receberam BNT162b2. Todos os participantes dos grupos de 20 e 30 µg receberam ambas as doses. Dados de acompanhamento de segurança para os níveis de 10 e 30 µg foram disponibilizados por até 7 dias após a dose 2.

#### *Reatogenicidade*

Com base em todos os dados avaliáveis da parte da Fase 1 do estudo BNT162-01, o perfil de reatogenicidade observado para a BNT162b2 foi mais favorável em comparação ao de BNT162b1. Quanto à BNT162b2, os aumentos em reatogenicidade associados ao número e ao nível da dose foram de muito pequeno a pequeno.

#### *Reações locais*

No geral, as reações locais relatadas pelos participantes após a administração de ambas as doses de BNT162b2 foram mais leves e menos frequentes em comparação à BNT162b1.

A maioria das reações locais foi de intensidade leve ou moderada e sanadas dentro de alguns dias do surgimento.

A sensibilidade no local da injeção foi considerada a reação local mais frequente em todos os números e níveis de doses (42-100%), seguida de dor (42-100%), inchaço (0-25%) e vermelhidão (0-8%). Nenhuma reação local grave foi registrada em nenhum nível de dose.

### *Eventos Sistêmicos*

No geral, os eventos sistêmicos observados nos participantes após a administração de ambas as doses de BNT162b2 foram mais leves e menos frequentes em comparação à BNT162b1. Houve um aumento generalizado de eventos sistêmicos no que diz respeito à frequência e/ou intensidade, com número e níveis de doses maiores de BNT162b1 e BNT162b2. A maioria dos eventos sistêmicos, que se manifestaram dentro dos primeiros 1-2 dias após a dosagem, mantiveram-se entre leve a moderado e apresentaram curta duração.

Quanto ao BNT162b2, os eventos sistêmicos induzidos mais frequentes em todos os números e níveis de doses foram fadiga (50-75%), cefaleia (25-75%), indisposição (33-58%), dor muscular (17-58%), dor articular (8-50%), calafrios (0-50%), perda de apetite (0-17%), diarreia (8-17%) e febre (0-8%).

Eventos sistêmicos graves foram registrados por 6/60 participantes (10,0%) em todos os níveis de dose, o que incluiu, no grupo de 30 µg (N=12), 3/12 participantes com dor articular, 2/12 participantes cada com fadiga ou dor muscular intensa, e 1/12 participantes cada com náuseas, calafrios ou indisposição severa.

### *Eventos adversos*

Na parte da Fase 1 do estudo BNT162-01, a maioria dos participantes administrados com BNT162b2, em todos os níveis de dose, apresentou um ou mais EAs desde a dose 1 até 28 dias após a dose 2.

A maioria dos EAs registrados foi considerada pelo investigador como não relacionada à intervenção do estudo e de grau leve ou moderado em intensidade. Todos os eventos foram relatados como resolvidos.

Não foram registrados, durante a parte da Fase 1 do estudo, eventos adversos graves (EAGs) ou descontinuação em decorrência de EAs relacionados. Um participante foi descontinuado do estudo em decorrência de uma toxicidade limitante de dose no nível de dose de 60 µg da BNT162b1.

Nenhuma morte foi observada na parte da Fase 1 do estudo.

No geral, EAs foram relatados por 17-58% dos participantes submetidos às doses de 1-30 µg de BNT162b2. Do total, 8% dos EAs foram considerados como relacionados à intervenção do estudo. Um participante administrado com 10 µg de BNT162b2 foi descontinuado do estudo após a dose 1 devido a um EA de nasofaringite moderada, considerada pelo investigador como não relacionada à intervenção do estudo.

### *Eventos adversos por frequência e intensidade*

Após a administração de ambas as doses de BNT162b2 até o dia 28 após a dose 2, no geral, os EAs mais comuns por SOC e PT (ao excluir eventos relatados nos diários de reatogenicidade) em todos os níveis de dose estiveram na SOC de distúrbios gerais e quadros clínicos no local de administração registrados por 7/60 participantes (12%). O PT mais comum foi dor no local da punção venosa (n=2 cada, 3%). Outras SOCs foram registradas em <10% dos participantes.

Quanto aos sujeitos administrados com BNT162b2, um EA de grau 3 de dor na nuca foi registrado em 1 participante do grupo de 10 µg, evento este considerado como não relacionado à intervenção do estudo.

#### *Eventos adversos relacionados à intervenção do estudo*

Na parte da Fase 1 do estudo BNT162-01, a maioria dos EAs considerados como relacionados à intervenção do estudo estiveram sob a SOC de distúrbios gerais e quadros clínicos no local de administração.

Quanto aos sujeitos administrados com BNT162b2, os distúrbios gerais e quadros clínicos no local de administração foram a SOC mais comumente registrada com eventos relacionados, em 37/60 participantes (62%) em todos os níveis de dose. EAs relacionados na SOC incluíram reação no local da injeção (n=34, 57%) e distúrbios gripais (n=15, 25%). No entanto, 8% dos EAs, em geral (excluindo-se eventos extraídos dos diários de reatogenicidade), foram considerados como relacionados à intervenção do estudo para BNT162b2.

#### *Eventos adversos graves e óbitos*

Nenhum participante envolvido na parte da Fase 1 do estudo BNT162-01 apresentou EAG ou veio a óbito.

#### *Eventos adversos que levaram à retirada*

Um participante administrado com 10 µg de BNT162b2 foi descontinuado do estudo após a dose 1, o que se deve a um EA de nasofaringite moderada não relacionada, segundo o investigador, à intervenção do estudo.

#### *Resultados das avaliações clínicas laboratoriais*

##### *Bioquímica clínica*

Anomalias na bioquímica clínica foram observadas com pouca frequência. Nenhuma anomalia clinicamente relevante foi observada, exceto por pequenas e transitórias elevações na proteína C reativa.

##### *Hematologia*

As alterações clínicas hematológicas mais comumente observadas foram diminuições transitórias nos linfócitos, observadas entre 1 e 2 dias após a dose 1.

Nenhuma alteração laboratorial hematológica clinicamente relevante adicional foi observada, no grupo de BNT162b2.

### **3.2.3 Avaliação de eficácia, segurança e imunogenicidade no estudo de fase 1/2/3\_C4591001**

O C4591001 é o estudo pivotal de Fase 1/2/3 que está em andamento com avaliação de adultos, adolescentes e crianças. Esse é um estudo randomizado, multinacional, controlado por placebo, cego para o observador, de determinação de dose e de seleção de vacina candidata e estudo de eficácia em indivíduos saudáveis.

O estudo avaliou a segurança, tolerabilidade e imunogenicidade de 2 candidatas diferentes da vacina de RNA do SARS-CoV-2 contra COVID-19 e a eficácia da Fase 2/3 de 1 candidato selecionado com base nos resultados da Fase 1.

O estudo consiste em 2 partes: Fase 1 para identificar as vacinas candidatas preferidas e os níveis de dose; e Fase 2/3 como uma coorte expandida e parte da eficácia.

A Fase 1 foi projetada para identificar o candidato de vacina preferido e o nível de dose para desenvolvimento posterior com base na segurança, tolerabilidade e imunogenicidade.

A Fase 2 foi projetada para expandir o conhecimento sobre a segurança e imunogenicidade da vacina candidata selecionada na Fase 1.

A Fase 2/3 foi projetada para avaliar a eficácia da vacina candidata selecionada para desenvolvimento e para fornecer dados adicionais de segurança e imunogenicidade em uma população maior, incluindo adolescentes (os adolescentes foram posteriormente autorizados a se inscrever como parte da Fase 3; dados não estavam disponíveis no momento do peticionamento de registro).

### *2.2.3.1 Resultados de Imunogenicidade na Fase 1*

No geral, para os participantes administrados com BNT162b2 para os grupos de maior (entre 56 e 85 anos de idade) e menor faixa etária (entre 18 e 55 anos de idade), observou-se um pequeno aumento das GMTs de neutralização de 50% do SARS-CoV-2 no dia 21 após a dose 1, havendo um aumento substancial 7 dias após a dose 2. Na maioria dos pontos de tempo avaliados, houve, em geral, uma tendência de GMTs do grupo de maior faixa etária serem um pouco inferiores em comparação ao grupo mais novo.

#### *GMTs*

No grupo de menor faixa etária, as GMTs de neutralização de 50% do SARS-CoV-2 apresentaram um crescimento no dia 21 após a dose 1, com um aumento substancial 7 dias após a dose 2 (dia 28) de BNT162b2; foram observadas GMTs mais elevadas nos grupos de doses de 20 e 30 µg em comparação aos grupos de 10 µg. As GMTs sofreram uma redução 14 dias após a dose 2 (dia 35) e 1 mês após a dose 2 (dia 52) de BNT162b2; no entanto, as GMTs mantiveram-se substancialmente elevadas em comparação às observadas nos pontos de tempo antecedentes após a dose 1.

#### *Comparação com Soro Convalescente Humano*

As GMTs de BNT162b2 foram comparadas aos níveis de anticorpos neutralizantes com um painel de soro convalescente humano (HCS) composto por 38 soros convalescentes para COVID-19/infecção por SARS-CoV-2, extraídos de pacientes com idade entre 18 e 83 anos, ao menos 14 dias após o diagnóstico positivo por PCR, quando os pacientes se apresentavam assintomáticos. Na fase 1 do estudo C4591001, as GMTs analisadas 7 dias após a dose 2 (dia 28) de BNT162b1 ou BNT162b2 a 30 µg foram de 267,1 e 100,8 para participantes de menor e maior faixa etária, respectivamente, que receberam BNT162b1, e de 360,9 e 155,7 para participantes de menor e maior faixa etária, respectivamente, que receberam BNT162b2. As GMTs foram, aproximadamente, 2,8-3,8 vezes a expressa no painel HCS para indivíduos mais novos, e 1,1-1,7 vez a expressa no painel para participantes mais velhos. Um mês após a dose 2 (dia 52), as GMTs mantiveram-se, no geral, estáveis, sendo 1,5-1,9 vez a expressa no painel de soro convalescente para indivíduos mais novos, e de 1,5-1,6 vez a expressa no painel para indivíduos mais velhos.

No geral, para os participantes administrados com BNT162b2, e em ambos os grupos etários de menor e maior faixa etária, observou-se um aumento substancial das GMCs de ligação a S1 no dia 21, após a dose 1, havendo um aumento ainda maior 7 dias após a

dose 2. As respostas não sofreram variação até o dia 52. As GMCs do grupo de maior faixa etária mantiveram-se, no geral, inferiores às GMCs no grupo mais novo.

#### *Imunogenicidade na Fase 2*

Foram incluídos 360 participantes na Fase 2 do estudo. Dos participantes randomizados para o grupo BNT162b2, 88 pertenciam ao grupo de menor faixa etária (entre 18 e 55 anos de idade) e 92 pertenciam ao grupo mais velho (entre 56 e 85 anos de idade).

#### *Títulos neutralizantes do SARS-CoV-2 e concentrações de IgG de ligação a S1*

Os resultados das análises de imunogenicidade relatados neste parecer referem-se à população de imunogenicidade avaliável da dose 2. Os participantes com resultado basal positivo (com anticorpo de ligação N para SARS-CoV-2 ou NAAT positivo na consulta 1) foram incluídos nessas análises.

#### *Média geométrica de títulos/concentrações (GMTs/GMCs)*

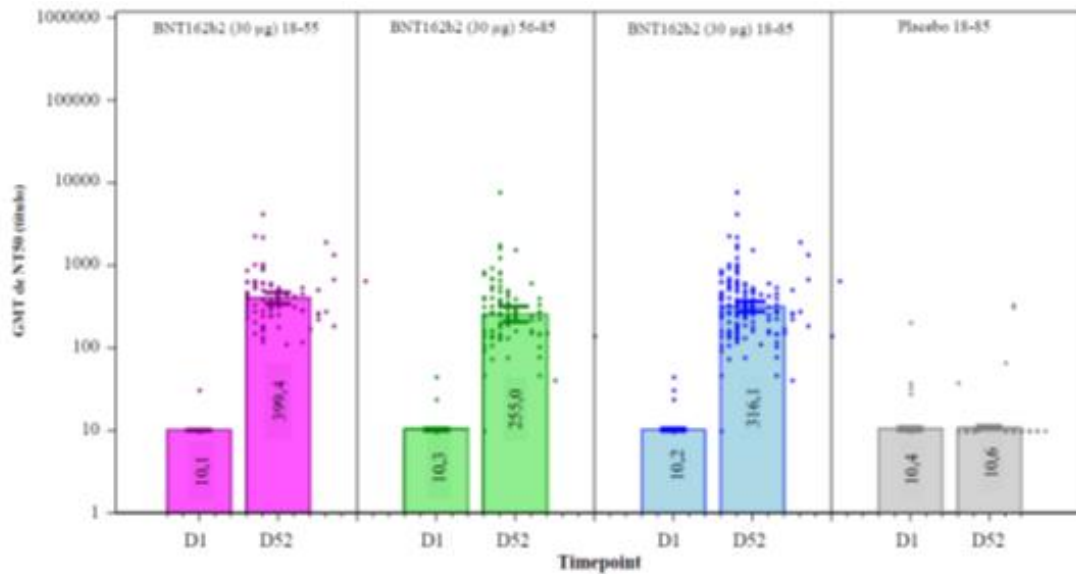
A BNT162b2 desencadeou respostas imunes significativas ao SARS-CoV-2 1 mês após a dose 2, definidas pelos títulos neutralizantes de 50% do SARS-CoV-2 (GMTs) (Figura 7) e as concentrações de IgG de ligação a S1 (GMCs) (Figura 8). As GMTs/GMCs foram maiores em participantes mais novos (entre 18 e 55 anos de idade) em comparação aos participantes mais velhos (entre 56 e 85 anos de idade) (Tabela 2).

#### *Comparação soro convalescente humano HCS*

Os GMTs de neutralização de 50% 1 mês após a dose 2 para participantes mais novos (GMT=399,4) e mais velhos (GMT=255,0), na população de imunogenicidade avaliável, foram similares às GMTs de um painel comparativo de HCS (GMT = 319).

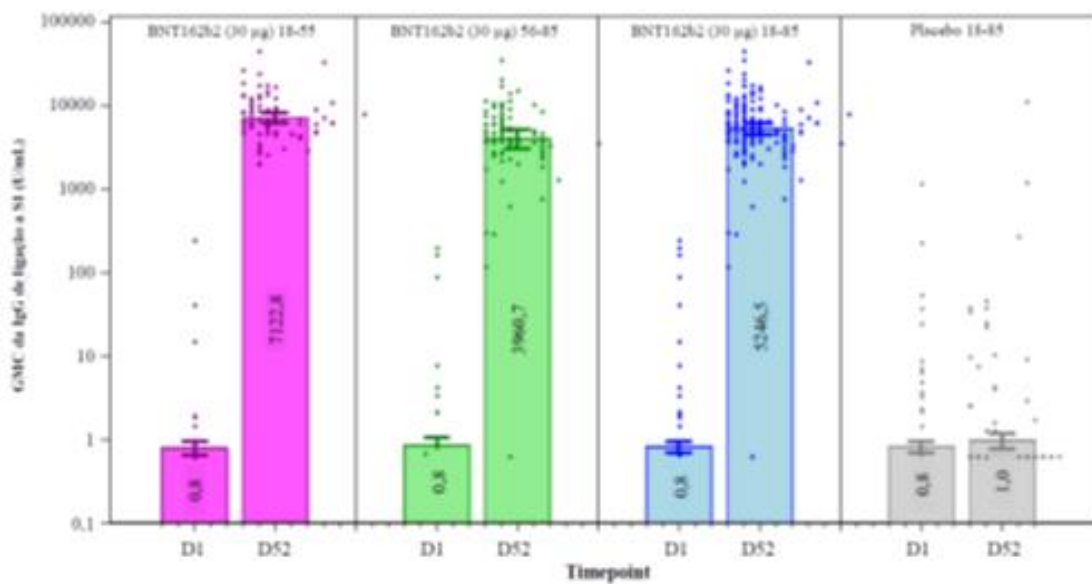
#### *Variação da média geométrica (GMFR) de títulos/concentrações*

Os resultados das GMFRs em 50% dos títulos neutralizantes do SARS-CoV-2 e nas concentrações de IgG de ligação a S1 foram significativos 1 mês após a dose 2 de BNT162b2, com GMFRs mais elevadas observadas em participantes mais jovens em comparação aos mais velhos (Tabela 3).



Abreviações: GMT = média geométrica de títulos; NT50 = 50% de título neutralizante; SARS-CoV-2 = coronavírus da síndrome respiratória aguda grave 2.  
 Observação: Pontos apresentam níveis individuais de anticorpos.  
 Observação: Números dentro de cada barra denotam média geométrica.

**Figura 7. Média geométrica de títulos: Ensaio de neutralização do SARS-CoV-2 – NT50 – População de imunogenicidade avaliável – Fase 2**



Abreviações: GMC = média geométrica de concentrações; IgG = imunoglobulina G; S1 = subunidade S1 da proteína spike.  
 Observação: Pontos apresentam níveis individuais de anticorpos.  
 Observação: Números dentro de cada barra denotam média geométrica.

**Figura 8. Média geométrica de concentrações: Ensaio do nível de IgG de ligação a S1 do SARS-CoV-2 – População de imunogenicidade avaliável – Fase 2**

Tabela 2. Resumo das médias geométricas dos títulos/concentrações – Fase 2 – População de imunogenicidade avaliável – Dose 2

Ensaio	Dose/ Timepoint da amostragem <sup>a</sup>	Grupo de vacina (conforme randomizado)							
		BNT162b2 (30 µg)						Placebo	
		18-55 anos	56-85 anos	18-85 anos	18-85 anos	18-85 anos	18-85 anos		
n <sup>b</sup>	GMT/GMC <sup>c</sup> (IC 95% <sup>c</sup> )	n <sup>b</sup>	GMT/GMC <sup>c</sup> (IC 95% <sup>c</sup> )	n <sup>b</sup>	GMT/GMC <sup>c</sup> (IC 95% <sup>c</sup> )	n <sup>b</sup>	GMT/GMC <sup>c</sup> (IC 95% <sup>c</sup> )		
Ensaio de neutralização do SARS-CoV- 2 - NT50 (título)	1/Pré-vac	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)
Ensaio do nível de IgG de ligação a S1 (U/mL)	1/Pré-vac	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 = média geométrica de concentrações; GMT = média geométrica de títulos; IgG = imunoglobulina G; LLOQ = limite inferior de quantificação; NT50 = 50% de título neutralizante; S1 = subunidade S1 da proteína spike; SARS-CoV-2 = coronavírus da síndrome respiratória aguda grave 2.

a. Cronograma especificado por protocolo para coleta de amostra de sangue.

b. n = Número de participantes com resultados de ensaio válidos e determinados para o ensaio especificado na devida dose/timepoint de amostragem.

c. GMTs, GMCs e ICs de 95% bilaterais foram calculados através do exponenciamento da média dos logaritmos dos títulos ou concentrações e dos ICs correspondentes (com base na distribuição t de Student). Os resultados do ensaio abaixo da LLOQ foram ajustados para 0,5 x LLOQ.

SDTM CONFIDENCIAL DA PFIZER Criação: 02NOV2020 (19:23) Dados de Origem: adva Geração de Tabela: 12NOV2020 (00:12)  
(Data de corte: 12OUT2020, Data do Snapshot: 02NOV2020) Arquivo de saída: /nda2\_unblinded/C4591001\_LA\_P2\_Serology/adv\_a\_s001\_gm\_p2\_eval



**Tabela 3. Resumo dos aumentos da média geométrica desde antes da vacinação até cada timepoint subsequente – Fase 2 – População de imunogenicidade avaliável – Dose 2**

Ensaio	Dose/ Timepoint da amostragem <sup>a</sup>	Grupo de vacina (conforme randomizado)							
		BNT162b2 (30 µg)				Placebo			
		18-55 anos	56-85 anos	18-85 anos	18-85 anos	n <sup>b</sup>	GMFR <sup>c</sup> (IC 95% <sup>c</sup> )	n <sup>b</sup>	GMFR <sup>c</sup> (IC 95% <sup>c</sup> )
Ensaio de neutralização do 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)
Ensaio do nível de IgG de ligação a 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 = 50% de título neutralizante;  
S1 = subunidade S1 da proteína spike; SARS-CoV-2 = coronavírus da síndrome respiratória aguda grave 2.  
a. Cronograma especificado por protocolo para coleta de amostra de sangue.  
b. n = Número de participantes com resultados de ensaio válidos e determinados para o ensaio especificado tanto antes da vacinação quanto na devida dose/timepoint de amostragem.  
c. GMFRs e ICs de 95% bilaterais correspondentes foram calculados através do exponenciamento da média dos logaritmos dos títulos ou concentrações e dos ICs correspondentes (com base na distribuição t de Student). Os resultados do ensaio abaixo da LLOQ foram ajustados para 0,5 × LLOQ.  
SDTM CONFIDENCIAL DA PFIZER Criação: 02NOV2020 (19:23) Dados de Origem: adva Geração de Tabela: 12NOV2020 (00:12)  
(Data de corte: 12OUT2020, Data do Snapshot: 02NOV2020) Arquivo de saída: /nda2\_unblinded/C4591001\_IA\_P2\_Serology/adv\_a\_s001\_gmfr\_p2\_eval

*Títulos neutralizantes do SARS-CoV-2 e concentrações de IgG de ligação a S1 por status basal de SARS-CoV-2*

Os resultados de imunogenicidade foram sintetizados por status basal do SARS-CoV-2 (positivo ou negativo; ou seja, participantes com ou sem evidência sorológica ou virológica de infecção por SARS-CoV-2 anteriormente à vacinação).

*Média geométrica de títulos/concentrações (GMTs/GMCs)*

Uma pequena quantidade de participantes da população de imunogenicidade avaliável da dose 2 apresentou status basal positivo para SARS-CoV-2: um total de 9 participantes com dados de imunogenicidade no período de tempo de pré-vacinação (5 administrados com BNT162b2 e 4 com placebo) e 7 participantes (3 administrados com BNT162b2 e 4 com placebo) com dados de imunogenicidade 1 mês após o período de tempo da dose 2. Em geral, 1 mês após a dose 2, entre os participantes administrados com BNT162b2, as GMTs de neutralização de 50% do SARS-CoV-2 de participantes com status basal positivo para SARS-CoV-2 (n=3) e as GMCs de IgG de ligação a S1 de participantes com status basal positivo para SARS-CoV-2 foram numericamente superiores aos observados em participantes com status basal negativo para SARS-CoV-2 (n=163) (Tabela 4). Participantes com status basal negativo para SARS-CoV-2 apresentaram GMTs de

neutralização de 50% do SARS-CoV-2 e GMCs de IgG de ligação a S1 semelhantes às observadas no grupo combinado de participantes com status basal positivo e negativo.

As GMFRs estratificadas pelo status de SARS-CoV-2 1 mês após a dose 2, entre os participantes administrados com BNT162b2, referentes aos títulos neutralizantes de 50% do SARS-CoV-2 e de IgG de ligação a S1 foram similares às observadas no grupo combinado de participantes com status basal positivo e negativo (Tabela 5).

**Tabela 4. Resumo das médias geométricas de títulos/concentrações por status basal de SARS-CoV-2 – Fase 2 – População de imunogenicidade avaliável - Dose 2**

Ensaio	Dose/ Timepoint da basal de Amostragem <sup>a</sup> SARS-CoV- 2 <sup>b</sup>	Status	Grupo de vacina (conforme randomizado)							
			BNT162b2 (50 µg)				Placebo			
			n <sup>c</sup>	18-55 anos GMT-GMC <sup>d</sup> (IC 95% <sup>d</sup> )	n <sup>c</sup>	56-85 anos GMT-GMC <sup>d</sup> (IC 95% <sup>d</sup> )	n <sup>c</sup>	18-85 anos GMT-GMC <sup>d</sup> (IC 95% <sup>d</sup> )	n <sup>c</sup>	18-85 anos GMT-GMC <sup>d</sup> (IC 95% <sup>d</sup> )
Ensaio de neutralização do SARS-CoV-2 - NT50 (título)	1/Pré-vac	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)
Ensaio do nível de IgG de ligação a S1 (U/mL)	1/Pré-vac	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	20080,6 (8983,3, 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 = média geométrica de concentrações; GMT = média geométrica de títulos; IgG = imunoglobulina G; LLOQ = limite inferior de quantificação; NAAT = teste de amplificação de ácido nucleico; NE = não estimável; NEG = negativo; NT50 = 50% de título neutralizante; POS = positivo; S1 = subunidade S1 da proteína spike; SARS-CoV-2 = coronavírus da síndrome respiratória aguda grave 2.

Observação: Participantes cujo status basal para SARS-CoV-2 não pôde ser determinado devido à ausência de anticorpo de ligação a N ou NAAT na Visita 1 não foram incluídos na análise.

a. Cronograma especificado por protocolo para coleta de amostra de sangue.

b. Positivo = Anticorpo de ligação a N positivo na Visita 1 ou NAAT positivo na Visita 1 ou apêndice histórico médico de COVID-19. Negativo = Anticorpo de ligação a N negativo na Visita 1 e NAAT negativo na Visita 1.

c. n = Número de participantes com resultados de ensaio válidos e determinados para o ensaio especificado na devida dose/timepoint de amostragem.

d. GMTs, GMCs e ICs de 95% bilaterais foram calculados através do exponenciamento da média dos logaritmos dos títulos ou concentrações e dos ICs correspondentes (com base na distribuição t de Student). Os resultados do ensaio abaixo do LLOQ foram ajustados para 0,5 × LLOQ.

**Tabela 5. Resumo da variação da média geométrica de títulos desde antes da vacinação até cada *timepoint* subsequente por status basal de SARS-CoV-2 – Fase 2 – População de imunogenicidade avaliável - Dose 2**

Ensaio	Dose/ Timepoint da amostragem <sup>a</sup>	Status basal de SARS-CoV-2 <sup>b</sup>	Grupo de vacina (conforme randomizado)							
			BNT162b2 (30 µg)				Placebo			
			18-55 anos	56-85 anos	18-55 anos	18-55 anos	18-55 anos	18-55 anos	18-55 anos	18-55 anos
n <sup>c</sup>	GMFR <sup>d</sup> (IC 95% <sup>d</sup> )	n <sup>c</sup>	GMFR <sup>d</sup> (IC 95% <sup>d</sup> )	n <sup>c</sup>	GMFR <sup>d</sup> (IC 95% <sup>d</sup> )	n <sup>c</sup>	GMFR <sup>d</sup> (IC 95% <sup>d</sup> )	n <sup>c</sup>	GMFR <sup>d</sup> (IC 95% <sup>d</sup> )	
Ensaio de neutralização do SARS-CoV-2 - NT50 (título)	2/1 mês	POS	1	136,5 (NE, NE)	2	163,6 (0,0, 6.156E10)	3	154,0 (3,2, 7377,7)	4	1,4 (0,0, 2,0)
		NEG	79	38,8 (33,5, 44,8)	83	23,6 (19,3, 29,0)	162	30,1 (26,4, 34,3)	162	1,0 (1,0, 1,1)
Ensaio do nível de IgG de ligação a S1 (U/mL)	2/1 mês	POS	1	184,7 (NE, NE)	2	191,8 (0,0, 1.993E0)	3	189,4 (31,0, 1156,2)	4	0,9 (0,6, 1,5)
		NEG	79	9631,6 (8008,6, 11583,6)	83	5312,3 (3946,8, 7150,4)	162	7100,7 (5925,1, 8509,7)	162	1,2 (1,0, 1,4)

Abreviações: GMFR = aumentos da média geométrica; IgG = imunoglobulina G; LLOQ = limite inferior de quantificação; NAAT = teste de amplificação de ácido nucleico; NE = não estimável; NEG = negativo; NT50 = 50% de título neutralizante; POS = positivo; S1 = subunidade S1 da proteína spike; SARS-CoV-2 = coronavírus da síndrome respiratória aguda grave 2.

Observação: Participantes cujo status basal para SARS-CoV-2 não pôde ser determinado devido à ausência de anticorpo de ligação a N ou NAAT na Visita 1 não foram incluídos na análise.

a. Cronograma especificado por protocolo para coleta de amostra de sangue.

b. Positivo = Anticorpo de ligação a N positivo na Visita 1 ou NAAT positivo na Visita 1 ou apresentem histórico médico de COVID-19. Negativo = Anticorpo de ligação a N negativo na Visita 1 e NAAT negativo na Visita 1.

c. n = Número de participantes com resultados de ensaio válidos e determinados para o ensaio especificado tanto antes da vacinação como na devida dose/timepoint de amostragem.

d. GMFRs e ICs de 95% bilaterais foram calculados através do exponenciamento da média dos logaritmos dos aumentos e dos ICs correspondentes (com base na distribuição t de Student). Os resultados do ensaio abaixo do LLOQ foram ajustados para 0,5 - LLOQ na análise.

SDTM CONFIDENCIAL DA PFIZER Criação: 02NOV2020 (19:23) Dados de Origem: adva Criação de Tabela: 12NOV2020 (00:12)

(Data de corte: 12OUT2020, Data do Snapshot: 02NOV2020) Arquivo de saída: /ada2\_sublinde6C4591001\_IA\_P2\_Serology/adva\_v002\_gmfr\_t\_p2\_eval

### **2.2.3.2 Avaliação de eficácia**

O principal objetivo na fase 2/3 do estudo foi avaliar a eficácia profilática da vacina candidata BNT162b2 contra COVID-19 confirmado que ocorre 7 dias após a segunda dose em participantes com e sem evidência de infecção antes da vacinação.

A COVID-19 confirmada foi definida como a presença de pelo menos 1 dos seguintes sintomas e um teste de amplificação de ácido nucleico (NAAT) SARS-CoV-2 positivo durante ou dentro de 4 dias antes ou após o período sintomático:

- Febre; tosse nova ou piorada; falta de ar nova ou piorada; calafrios; dor muscular nova ou piorada; nova perda de olfato ou paladar; dor de garganta; diarreia; vômito.

A COVID-19 confirmada de acordo com os sintomas definidos pelo CDC dos Estados Unidos foi definida com os critérios acima e com a adição dos seguintes à lista de sintomas:

- Fadiga; dor de cabeça; congestão nasal ou coriza; náusea.

COVID-19 grave confirmada foi definida como COVID-19 confirmada e a presença de pelo menos 1 dos seguintes:

- sinais clínicos em repouso são indicativos de doença sistêmica grave (FR  $\geq 30$  respirações por minuto, FC  $\geq 125$  batimentos por minuto, SpO<sub>2</sub>  $\leq 93\%$  em ambiente arejado ao nível do mar, ou PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub>  $< 300$  mm Hg);
- falha respiratória (definida como necessidade de alto fluxo de oxigênio, ventilação não invasiva, ventilação mecânica ou ECMO);
- evidência de choque (PAS  $< 90$  mm Hg, PAD  $< 60$  mm Hg, ou exigindo vasopressores);
- disfunção renal aguda significativa, disfunção hepática ou disfunção neurológica
- internação em UTI;
- morte.

Além disso, a seguinte definição sorológica foi utilizada para participantes sem apresentação clínica de COVID-19:

- Soroconversão confirmada para SARS-CoV-2 sem COVID-19 confirmada foi definida como resultado de anticorpo com ligação de nucleoproteína do SARS-CoV-2 positivo (ligação N) em um participante com resultado de anticorpo de ligação de nucleoproteína do SARS-CoV-2 negativo anterior.

A parte da Fase 2 do estudo foi composta pelos primeiros 360 participantes inscritos (randomização 1: 1 entre BNT162b2 e placebo, estratificado por grupos de idade [18 a 55 anos e  $> 55$  a 85 anos] com aproximadamente 50% em cada estrato de idade) para avaliar os dados de segurança até 7 dias após a Dose 2 e dados de imunogenicidade até 1 mês após a Dose 2 desses 360 participantes da Fase 2. A inscrição continuou durante a Fase 2 e esses participantes são incluídos na avaliação de eficácia na Fase 3 do estudo.

Os participantes da fase 3 em andamento do estudo têm  $\geq 12$  anos de idade (estratificados em 12 a 15, 16 a 55 ou  $> 55$  anos de idade).

Foi previsto um tamanho de amostra total de 43.998 sujeitos de pesquisa. Está previsto que os participantes participem do estudo por aproximadamente 26 meses.

### *Resultados de eficácia*

Os dados de eficácia da Fase 3 do estudo C4591001 foram analisados para todos os participantes inscritos que atenderam aos critérios especificados no protocolo para a avaliação de eficácia, com a data de corte da análise final de 14 de novembro de 2020.

As proporções de participantes incluídos nas populações de eficácia da análise final foram semelhantes nos grupos BNT162b2 e placebo.

**Tabela 6. Populações de eficácia**

	Grupo de vacina (conforme randomizado)		
	BNT162b2 (30 µg) n <sup>a</sup> (%)	Placebo n <sup>a</sup> (%)	Total n <sup>a</sup> (%)
Randomizados <sup>b</sup>	21823 (100,0)	21828 (100,0)	43651 (100,0)
População de eficácia total disponível - Dose 1	21768 (99,7)	21783 (99,8)	43551 (99,8)
Participantes sem evidência de infecção antes da Dose 1	20314 (93,1)	20296 (93,0)	40610 (93,0)
Participantes excluídos da população de eficácia total disponível - Dose 1	55 (0,3)	45 (0,2)	100 (0,2)
Razão para exclusão <sup>c</sup>			
Não recebeu pelo menos 1 vacinação	54 (0,2)	45 (0,2)	99 (0,2)
Não forneceu o termo de consentimento livre e esclarecido	1 (0,0)	0	1 (0,0)
População de eficácia total disponível - Dose 2	20566 (94,2)	20536 (94,1)	41102 (94,2)
Participantes sem evidência de infecção antes de 7 dias após a Dose 2	18701 (85,7)	18627 (85,3)	37328 (85,5)
Participantes sem evidência de infecção antes de 14 dias após a Dose 2	18678 (85,6)	18563 (85,0)	37241 (85,3)
Participantes excluídos da população de eficácia total disponível - Dose 2	1257 (5,8)	1292 (5,9)	2549 (5,8)
Razão para exclusão <sup>c</sup>			
Não recebeu 2 vacinações	1256 (5,8)	1292 (5,9)	2548 (5,8)
Não forneceu o termo de consentimento livre e esclarecido	1 (0,0)	0	1 (0,0)
População de eficácia avaliável (7 dias)	20033 (91,8)	20244 (92,7)	40277 (92,3)
Participantes sem evidência de infecção antes de 7 dias após a Dose 2	18242 (83,6)	18379 (84,2)	36621 (83,9)
População de eficácia avaliável (14 dias)	20033 (91,8)	20243 (92,7)	40276 (92,3)
Participantes sem evidência de infecção antes de 14 dias após a Dose 2	18219 (83,5)	18315 (83,9)	36534 (83,7)
Participantes excluídos da população de eficácia avaliável (7 dias)	1790 (8,2)	1584 (7,3)	3374 (7,7)
Participantes excluídos da população de eficácia avaliável (14 dias)	1790 (8,2)	1585 (7,3)	3375 (7,7)
Razão para exclusão <sup>c</sup>			
Randomizado, mas não atendeu a todos os critérios de elegibilidade	36 (0,2)	26 (0,1)	62 (0,1)
Não forneceu o termo de consentimento livre e esclarecido	1 (0,0)	0	1 (0,0)
Não recebeu todas as vacinações como randomizado ou não recebeu a Dose 2 dentro da janela pré-definida (19-42 dias após a Dose 1)	1550 (7,1)	1561 (7,2)	3111 (7,1)
Teve outro desvio importante do protocolo em 7 dias ou menos após a Dose 2	311 (1,4)	60 (0,3)	371 (0,8)
Teve outro desvio importante do protocolo em 14 dias ou menos após a Dose 2	311 (1,4)	61 (0,3)	372 (0,9)

Observação: Participantes HIV positivo estão incluídos neste resumo, mas não nas análises dos objetivos gerais do estudo.

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

b. Esses valores são os denominadores para os cálculos de porcentagem.

c. Participantes podem ter sido excluídos por mais de 1 razão.

SDTM CONFIDENCIAL DA PFIZER Criação: 17NOV2020 (10:49) Dados de Origem: adsl Geração de Tabela: 17NOV2020 (18:29)  
(Data de corte: 14NOV2020, Data do Snapshot: 16NOV2020) Arquivo de saída: /nda2\_unblinded/C4591001\_Efficacy\_FA\_I64/adsl\_eff\_pop

Os dados demográficos na população de eficácia avaliável na análise final para participantes sem evidência de infecção antes de 7 dias após a Dose 2 foram semelhantes

entre os grupos BNT162b2 e placebo (Tabela 7). Esta população de análise teve dados demográficos em geral semelhantes em comparação com a população de segurança.

**Tabela 7. Características demográficas – Participantes sem evidência de infecção antes de 7 dias após a Dose 2 – População de eficácia avaliável (7 dias)**

	Grupo de vacina (conforme randomizado)		Total (N <sup>a</sup> =36621) n <sup>b</sup> (%)
	BNT162b2 (30 µg) (N <sup>a</sup> =18242) n <sup>b</sup> (%)	Placebo (N <sup>a</sup> =18379) n <sup>b</sup> (%)	
<b>Sexo</b>			
Masculino	9318 (51,1)	9225 (50,2)	18543 (50,6)
Feminino	8924 (48,9)	9154 (49,8)	18078 (49,4)
<b>Raça</b>			
Branca	15110 (82,8)	15301 (83,3)	30411 (83,0)
Negra ou afro-americana	1617 (8,9)	1617 (8,8)	3234 (8,8)
Indígena americano ou nativo do Alasca	118 (0,6)	106 (0,6)	224 (0,6)
Asiática	815 (4,5)	810 (4,4)	1625 (4,4)
Nativo do Havai ou de outras ilhas do Pacífico	48 (0,3)	29 (0,2)	77 (0,2)
Multirracial	448 (2,5)	402 (2,2)	850 (2,3)
Não relatada	86 (0,5)	114 (0,6)	200 (0,5)
<b>Etnia</b>			
Hispânica/latina	4886 (26,8)	4857 (26,4)	9743 (26,6)
Não hispânica/Não latina	13253 (72,7)	13412 (73,0)	26665 (72,8)
Não relatada	103 (0,6)	110 (0,6)	213 (0,6)
<b>País</b>			
Argentina	2561 (14,0)	2539 (13,8)	5100 (13,9)
Brasil	1232 (6,8)	1223 (6,7)	2455 (6,7)
Alemanha	121 (0,7)	126 (0,7)	247 (0,7)
África do Sul	287 (1,6)	279 (1,5)	566 (1,5)
EUA	14041 (77,0)	14212 (77,3)	28253 (77,1)
<b>Faixa etária</b>			
12-15 anos	46 (0,3)	42 (0,2)	88 (0,2)
16-55 anos	10428 (57,2)	10507 (57,2)	20935 (57,2)
>55 anos	7768 (42,6)	7830 (42,6)	15598 (42,6)
≥65 anos	3980 (21,8)	4038 (22,0)	8018 (21,9)
<b>Idade na vacinação (anos)</b>			
Média (DP)	50,6 (15,70)	50,4 (15,81)	50,5 (15,76)
Mediana	52,0	52,0	52,0
Min., máx.	(12, 89)	(12, 91)	(12, 91)

Observação: Participantes HIV positivos estão incluídos neste resumo, mas não nas análises dos objetivos gerais do estudo.

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

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

SDTM CONFIDENCIAL DA PFIZER Criação: 17NOV2020 (10:49) Dados de Origem: adsl Geração de Tabela: 17NOV2020 (18:29)

(Data de corte: 14NOV2020, Data do Snapshot: 16NOV2020) Arquivo de saída:

.nda2\_unblinded\C4591001\_Efficacy\_FA\_164\adsl\_demo\_7d\_eval\_eff

As características demográficas da população de eficácia total avaliável da Dose 2 na análise final e a população avaliável sem evidência de infecção antes dos 14 dias após a Dose 2 foram semelhantes às da população de eficácia avaliável da Dose 2 (7 dias).

### Eficácia primária – análise final

*Eficácia da vacina sem evidência de infecção anterior por SARS-CoV-2 – 7 dias após a Dose 2 –*

Dentre os participantes sem evidência de infecção por SARS-CoV-2 antes e durante o esquema vacinal, a eficácia vacinal (VE) contra COVID-19 confirmada ocorrendo pelo menos 7 dias após a Dose 2 foi de 95,0%, com 8 casos de COVID-19 no grupo BNT162b2 em comparação a 162 casos de COVID-19 no grupo placebo (Tabela 8). O intervalo de confiança de 95% para a eficácia da vacina foi de 90,3% a 97,6%.

A eficácia da vacina de BNT162b2 para o mesmo desfecho de eficácia primário baseado na população de eficácia total avaliável da Dose 2 foi de 95,2%, com 8 e 165 casos nos grupos BNT162b2 e placebo, respectivamente (Tabela 4).

**Tabela 8. Eficácia da vacina – 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 – População de eficácia avaliável (7 dias)**

Endpoint de eficácia	Grupo de vacina (conforme randomizado)					
	BNT162b2 (30 µg) (N <sup>a</sup> =18198)		Placebo (N <sup>a</sup> =18325)		VE (%)	Pr (VE >30%   dados) <sup>f</sup>
	n1 <sup>b</sup>	Tempo de vigilância <sup>c</sup> (n2 <sup>d</sup> )	n1 <sup>b</sup>	Tempo de vigilância <sup>c</sup> (n2 <sup>d</sup> )		
Primeira ocorrência de COVID-19 a partir de 7 dias após a Dose 2	8	2.214 (17411)	162	2.222 (17511)	95,0 (90,3- 97,6)	>0,9999

Abreviações: de ligação a N = de ligação à nucleoproteína do SARS-CoV-2; NAAT = teste de amplificação de ácido nucleico; SARS-CoV-2 = coronavírus da síndrome respiratória aguda grave 2; VE = eficácia da vacina.

Observação: Participantes que não apresentaram evidências sorológicas ou virológicas (antes de 7 dias após o recebimento da última dose) de infecções prévias por SARS-CoV-2 (ou seja, anticorpo de ligação a N [soro] negativo na Visita 1 e SARS-CoV-2 não detectado por NAAT [esfregaço nasal] nas Visitas 1 e 2) e que apresentaram NAAT (esfregaço nasal) negativo em qualquer visita não agendada antes de 7 dias após a Dose 2 foram incluídos na análise.

a. N = número de participantes no grupo especificado.

b. n1 = Número de participantes que atingem a definição do endpoint.

c. Tempo total de vigilância em 1000 pessoas/ano para o endpoint determinado dentre todos os participantes de cada grupo em risco para o endpoint. Período de tempo para o acúmulo de casos de COVID-19 a partir de 7 dias após a Dose 2 até o final do período de vigilância.

d. n2 = Número de participantes em risco para o endpoint.

e. O intervalo de credibilidade para VE foi calculado usando um modelo beta-binomial com beta anterior (0,700102, 1) ajustado para tempo de vigilância. Consultar o plano de análise estatística, Anexo 2, para mais detalhes.

f. A probabilidade a posteriori (Pr) foi calculada usando-se um modelo beta-binomial com beta anterior (0,700102, 1) ajustado para tempo de vigilância. Consultar o plano de análise estatística, Anexo 2, para mais detalhes.

SDTM CONFIDENCIAL DA PFIZER Criação: 17NOV2020 (09:48) Dados de Origem: adc19ef Geração de Tabela: 17NOV2020 (16:46)

(Data de corte: 14NOV2020, Data do Snapshot: 16NOV2020) Arquivo de saída: /nda2\_unblinded/C4591001\_Efficacy\_FA\_164/adc19ef\_ve\_cov\_7pd2\_wo\_eval

**Tabela 9. Eficácia da vacina – 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 – População de eficácia total disponível da Dose 2**

Endpoint de eficácia	Grupo de vacina (conforme randomizado)				VE (%)	(IC 95%) <sup>e</sup>	Pr (VE >30%   dados) <sup>f</sup>
	BNT162b2 (30 µg) (N <sup>a</sup> =18650)		Placebo (N <sup>a</sup> =18570)				
	n1 <sup>b</sup>	Tempo de vigilância <sup>c</sup> (n2 <sup>d</sup> )	n1 <sup>b</sup>	Tempo de vigilância <sup>c</sup> (n2 <sup>d</sup> )			
Primeira ocorrência de COVID-19 a partir de 7 dias após a Dose 2	8	2.266 (17852)	165	2.244 (17746)	95,2	(90,6, 97,7)	>0,9999

Abreviações: de ligação a N = de ligação à nucleoproteína do SARS-CoV-2; NAAT = teste de amplificação de ácido nucleico; SARS-CoV-2 = coronavírus da síndrome respiratória aguda grave 2; VE = eficácia da vacina.  
 Observação: Participantes que não apresentaram evidências sorológicas ou virológicas (antes de 7 dias após o recebimento da última dose) de infecções prévias por SARS-CoV-2 (ou seja, anticorpo de ligação a N [soro] negativo na Visita 1 e SARS-CoV-2 não detectado por NAAT [esfregaço nasal] nas Visitas 1 e 2) e que apresentaram NAAT (esfregaço nasal) negativo em qualquer visita não agendada antes de 7 dias após a Dose 2 foram incluídos na análise.  
 a. N = número de participantes no grupo especificado.  
 b. n1 = Número de participantes que atingem a definição do endpoint.  
 c. Tempo total de vigilância em 1000 pessoas/ano para o endpoint determinado dentre todos os participantes de cada grupo em risco para o endpoint. Período de tempo para o acúmulo de casos de COVID-19 a partir de 7 dias após a Dose 2 até o final do período de vigilância.  
 d. n2 = Número de participantes em risco para o endpoint.  
 e. O intervalo de credibilidade para VE foi calculado usando-se um modelo beta-binomial com beta anterior (0,700102, 1) ajustado para tempo de vigilância. Consultar o plano de análise estatística, Anexo 2, para mais detalhes.  
 f. A probabilidade a posteriori (Pr) foi calculada usando-se um modelo beta-binomial com beta anterior (0,700102, 1) ajustado para tempo de vigilância. Consultar o plano de análise estatística, Anexo 2, para mais detalhes.  
 SDTM CONFIDENCIAL DA PFIZER Criação: 17NOV2020 (09:48) Dados de Origem: adc19ef Geração de Tabela: 17NOV2020 (16:46)  
 (Data de corte: 14NOV2020, Data do Snapshot: 16NOV2020) Arquivo de saída: /nda2\_unblinded/C4591001\_Efficacy\_FA\_164/adc19ef\_ve\_cov\_7pd2\_wo\_asi

*Eficácia da vacina com ou sem evidência anterior da infecção por SARSCoV- 2 – 7 dias após a Dose 2*

Para o segundo desfecho de eficácia primário, a VE de BNT162b2 contra a COVID-19 confirmada foi avaliada em participantes com ou sem evidência de infecção anterior por SARS-CoV-2 a com casos consideradas a partir de 7 dias após a Dose 2.

Dentre os participantes, da população de eficácia avaliável, com ou sem evidência de infecção por SARS-CoV-2 antes e durante o esquema vacinal, a VE contra COVID-19 confirmada ocorrendo pelo menos 7 dias após a Dose 2 foi de 94,6%, com 9 e 169 casos nos grupos BNT162b2 e placebo, respectivamente.

A probabilidade a posteriori >99,99% para a VE real maior que 30% atendeu aos critérios de sucesso pré-especificados, >98,6% para este desfecho. O intervalo de confiança de 95% para a eficácia da vacina foi de 89,9% a 97,3%, indicando que a VE real está pelo menos em 89,9%, com uma probabilidade de 97,5%, considerando-se os dados disponíveis (Tabela 10).

A eficácia da vacina BNT162b2 para o mesmo desfecho de eficácia primário com base na população de eficácia total disponível da Dose 2 foi de 94,8%, com 9 e 172 casos nos grupos BNT162b2 e placebo, respectivamente (Tabela 11).



**Tabela 10. 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 – População de eficácia avaliável (7 dias)**

Endpoint de eficácia	Grupo de vacina (conforme randomizado)				VE (%)	(IC 95% <sup>a</sup> )	Pr (VE >30%   dados) <sup>f</sup>
	BNT162b2 (30 µg) (N <sup>a</sup> =19965)		Placebo (N <sup>a</sup> =20172)				
	n1 <sup>b</sup>	Tempo de vigilância <sup>c</sup> (n2 <sup>d</sup> )	n1 <sup>b</sup>	Tempo de vigilância <sup>c</sup> (n2 <sup>d</sup> )			
Primeira ocorrência de COVID-19 a partir de 7 dias após a Dose 2	9	2.332 (18559)	169	2.345 (18708)	94,6	(89,9, 97,3)	>0,9999

Abreviações: VE = eficácia da vacina.  
a. N = número de participantes no grupo especificado.  
b. n1 = Número de participantes que atingem a definição do endpoint.  
c. Tempo total de vigilância em 1000 pessoas/ano para o endpoint determinado dentre todos os participantes de cada grupo em risco para o endpoint. Período de tempo para o acúmulo de casos de COVID-19 a partir de 7 dias após a Dose 2 até o final do período de vigilância.  
d. n2 = Número de participantes em risco para o endpoint.  
e. O intervalo de credibilidade para VE foi calculado usando-se um modelo beta-binomial com beta anterior (0,700102, 1) ajustado para tempo de vigilância. Consultar o plano de análise estatística, Anexo 2, para mais detalhes.  
f. A probabilidade a posteriori (Pr) foi calculada usando-se um modelo beta-binomial com beta anterior (0,700102, 1) ajustado para tempo de vigilância. Consultar o plano de análise estatística, Anexo 2, para mais detalhes.  
SDTM CONFIDENCIAL DA PFIZER Criação: 17NOV2020 (09:48) Dados de Origem: adc19ef Geração de Tabela: 17NOV2020 (16:46)  
(Data de corte: 14NOV2020, Data do Snapshot: 16NOV2020) Arquivo de saída: /nda2\_unblinded/C4591001\_Efficacy\_FA\_164/adc19ef\_ve\_cov\_7pd2\_eval

**Tabela 11. 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 – População de eficácia total disponível da Dose 2**

Endpoint de eficácia	Grupo de vacina (conforme randomizado)				VE (%)	(IC 95% <sup>a</sup> )	Pr (VE >30%   dados) <sup>f</sup>
	BNT162b2 (30 µg) (N <sup>a</sup> =20488)		Placebo (N <sup>a</sup> =20459)				
	n1 <sup>b</sup>	Tempo de vigilância <sup>c</sup> (n2 <sup>d</sup> )	n1 <sup>b</sup>	Tempo de vigilância <sup>c</sup> (n2 <sup>d</sup> )			
Primeira ocorrência de COVID-19 a partir de 7 dias após a Dose 2	9	2.389 (19049)	172	2.370 (18971)	94,8	(90,2, 97,4)	>0,9999

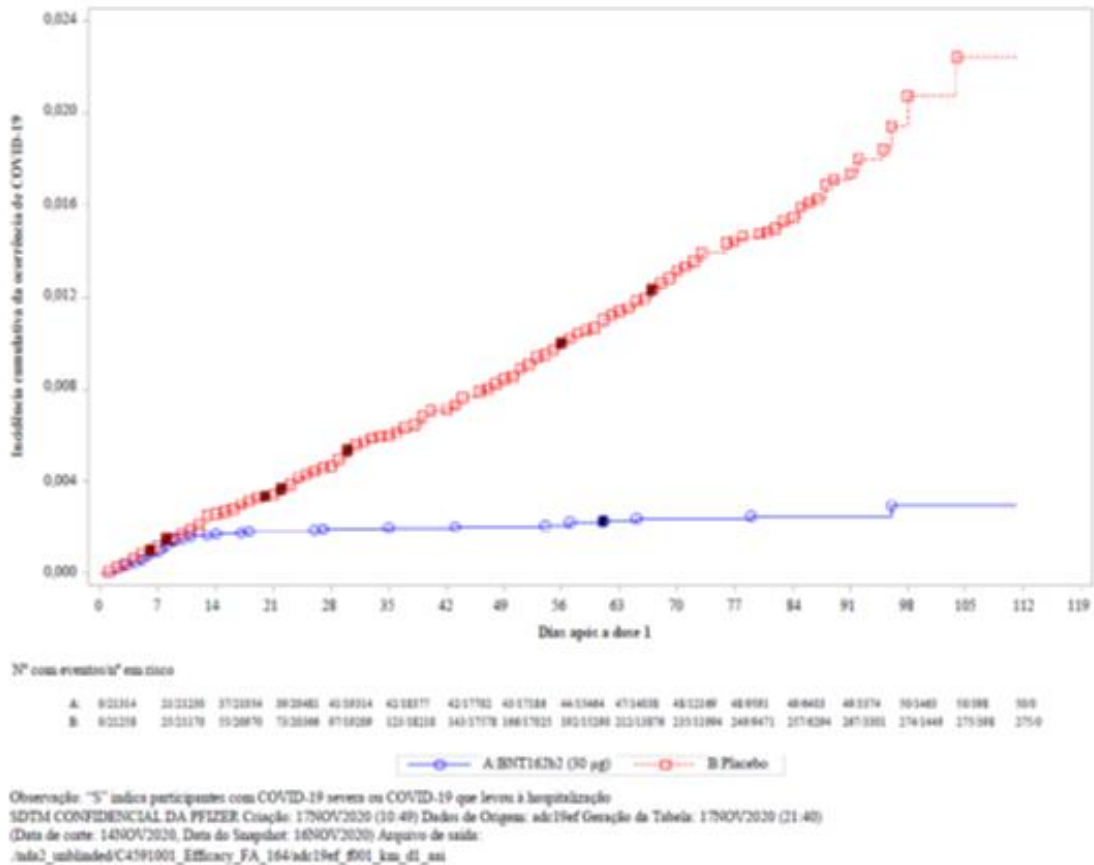
Abreviações: VE = eficácia da vacina.  
a. N = número de participantes no grupo especificado.  
b. n1 = Número de participantes que atingem a definição do endpoint.  
c. Tempo total de vigilância em 1000 pessoas/ano para o endpoint determinado dentre todos os participantes de cada grupo em risco para o endpoint. Período de tempo para o acúmulo de casos de COVID-19 a partir de 7 dias após a Dose 2 até o final do período de vigilância.  
d. n2 = Número de participantes em risco para o endpoint.  
e. O intervalo de credibilidade para VE foi calculado usando-se um modelo beta-binomial com beta anterior (0,700102, 1) ajustado para tempo de vigilância. Consultar o plano de análise estatística, Anexo 2, para mais detalhes.  
f. A probabilidade a posteriori (Pr) foi calculada usando-se um modelo beta-binomial com beta anterior (0,700102, 1) ajustado para tempo de vigilância. Consultar o plano de análise estatística, Anexo 2, para mais detalhes.  
SDTM CONFIDENCIAL DA PFIZER Criação: 17NOV2020 (09:48) Dados de Origem: adc19ef Geração de Tabela: 17NOV2020 (16:46)  
(Data de corte: 14NOV2020, Data do Snapshot: 16NOV2020) Arquivo de saída: /nda2\_unblinded/C4591001\_Efficacy\_FA\_164/adc19ef\_ve\_cov\_7pd2\_aai

*Todos os casos confirmados de COVID-19 após a Dose 1 – população de eficácia total disponível*

Alguns casos confirmados de COVID-19 não foram incluídos nas análises do primeiro desfecho primário para a população de eficácia avaliável porque eles ocorreram menos de 7 dias após a Dose 2 ou porque eles ocorreram em participantes que foram excluídos da população de eficácia avaliável ou que tiveram evidência de infecção antes ou durante o esquema vacinal.

Todos os registros de COVID-19 com início a qualquer momento após a Dose 1, independentemente de evidência de infecção antes ou durante o esquema vacinal, mostram que, para a população de eficácia total disponível, 50 casos de COVID-19 ocorreram após a Dose 1 no grupo BNT162b2 em comparação a 275 casos no grupo placebo. Em particular, no grupo BNT162b2, a maioria dos casos ocorreu antes da Dose 2. A VE estimada contra COVID-19 confirmada ocorrendo após a Dose 1 foi de 82% (IC de 95% bilateral: 75,6 %, 86,9%), com uma VE estimada de 52,4% (IC de 95% bilateral: 29,5%, 68,4%) contra COVID-19 confirmada ocorrendo após a Dose 1, mas antes da Dose 2.

A Figura 6, exibe a incidência acumulativa para as primeiras ocorrências de COVID-19 após a Dose 1 dentre todos os participantes vacinados com base em todas as populações de eficácia da Dose 1. O traçado de surgimento da doença nos grupos BNT162b2 e placebo parece seguir junto até aproximadamente 14 dias após a Dose 1, ponto em que as curvas divergem. Os símbolos de aparência mais escuras para as curvas BNT162b2 (círculos azuis) e placebo (quadrados vermelhos) na Figura 6 têm um “S” escrito dentro do símbolo aberto, o que indica casos graves.



**Figura 6. Curvas de incidência acumulativa para a primeira ocorrência de COVID-19 após a Dose 1 – população de eficácia total disponível da Dose 1.**

*Eficácia da vacina por subgrupo*

*Análise de subgrupos por idade, sexo, raça, etnia e país*

Para os dois desfechos primários, a VE também foi avaliada para subgrupos de participantes por idade, sexo, raça, etnia e país (Tabela 8) (sem evidência de infecção anterior) e Tabela 9 (sem ou com evidência de infecção anterior).

Dentre os participantes sem infecção anterior por SARS-CoV-2, a VE foi >93% em todos os subgrupos, com exceção do grupo de raça “todas as outras” (VE de 89,3%) e Brasil (VE de 87,7%). Em particular, a VE foi de 94,7% (IC de 95% bilateral: 66,7%, 99,9%) nos participantes ≥65 anos de idade (1 caso no grupo BNT162b2 versus 19 casos no grupo placebo).

Uma análise adicional de subgrupos etários mostrou uma VE observada em participantes ≥75 anos de idade de 100% (0 casos no grupo BNT162b2 versus 5 casos no grupo placebo; IC de 95% bilateral: -13,1%, 100,0%).

Os resultados para todas as populações disponíveis foram semelhantes, sem nenhuma diferença significativa do ponto de vista clínico na VE com base no subgrupo.

### *Análise de subgrupos post hoc por estado de risco*

Análises de eficácia *post hoc* por status de risco foram realizadas. Para essas análises, participantes em risco estavam definidos como os que tiveram pelo menos uma condição do índice de comorbidade de Charlson ou que eram obesos (definido como índice de massa corporal  $\geq 30$  kg/m<sup>2</sup>).

Dentre os participantes sem evidência anterior de infecção por SARS-CoV-2 antes e durante o esquema vacinal, a VE para os participantes em risco foi de 95,3%, em comparação a 94,7% para aqueles que não estão em risco. A VE para participantes  $\geq 65$  anos de idade e em risco foi de 91,7%, em comparação a 100% daqueles  $\geq 65$  anos de idade e que não estão em risco. A VE foi semelhante em participantes obesos (95,4%) e não obesos (94,8%).

### *Resultados de eficácia secundária*

#### *Eficácia da vacina para COVID-19 ocorrendo pelo menos 14 dias após a Dose 2*

##### *Participantes sem evidência de infecção anterior ou durante o esquema vacinal*

Dentre os participantes sem evidência de infecção por SARS-CoV-2 antes e durante o esquema vacinal, a VE contra COVID-19 confirmada ocorrendo pelo menos 14 dias após a Dose 2 foi de 94,2%, com 8 e 139 casos nos grupos BNT162b2 e placebo, respectivamente.

##### *Participantes com ou sem evidência de infecção antes ou durante o esquema vacinal*

Dentre os participantes com ou sem evidência de infecção por SARS-CoV-2 antes e durante o esquema vacinal, a VE contra COVID-19 confirmada ocorrendo pelo menos 14 dias após a Dose 2 foi de 94,4%, com 8 e 144 casos nos grupos BNT162b2 e placebo, respectivamente.

#### *Eficácia para casos graves de COVID-19 ( $\geq 7$ dias após a Dose 2)*

##### *Participantes sem evidência de infecção antes ou durante o esquema vacinal*

Dentre os participantes sem evidência de infecção por SARS-CoV-2 antes e durante o esquema vacinal, a VE contra COVID-19 grave ocorrendo pelo menos 7 dias após a Dose 2 foi de 66,4%, com 1 e 3 casos nos grupos BNT162b2 e placebo, respectivamente. Não houve significância estatística dos resultados em razão do pequeno número de casos graves observados após a Dose 2 no estudo.

Consequentemente, o teste estatístico dos desfechos secundários subsequentes (ou seja, os desfechos secundários adicionais relacionados à doença grave com controle pré-especificado de erro tipo 1 geral) foi encerrado. No entanto, os resumos descritivos para os desfechos adicionais foram fornecidos.

##### *Participantes com ou sem evidência de infecção antes ou durante o esquema vacinal*

Dentre os participantes com ou sem evidência de infecção por SARS-CoV-2 antes e durante o esquema vacinal, a VE contra COVID-19 grave ocorrendo pelo menos 7 dias após a Dose 2 foi de 66,3%, com 1 e 3 casos nos grupos BNT162b2 e placebo, respectivamente.

*Todos os casos confirmados de COVID-19 grave após a Dose 1 – população total disponível*

Dentre os participantes na população de eficácia total disponível, 1 caso de COVID-19 grave ocorreu após a Dose 1 no grupo BNT162b2 em comparação a 9 casos no grupo placebo. A VE estimada contra COVID-19 grave ocorrendo após a Dose 1 foi de 88,9% (IC de 95% bilateral: 20,1%, 99,7%), com uma VE estimada de 75,0% (1 caso no grupo BNT162b2 e 4 casos no grupo placebo) contra COVID-19 grave ocorrendo pelo menos 7 dias após a Dose 2.

*Participantes sem evidência de infecção antes ou durante o esquema vacinal (14 dias) – ocorrência de COVID-19 grave – população de eficácia avaliável*

Entre os participantes sem evidência de infecção por SARS-CoV-2 antes e durante o regime vacinal, a VE estimada com relação à COVID-19 grave em ao menos 14 dias após a dose 2 foi de 66,4%, com 1 e 3 casos nos grupos submetidos à administração de BNT162b2 e placebo, respectivamente.

*Participantes com e sem evidência de infecção antes e durante o regime vacinal (14 dias) - ocorrência de COVID-19 grave*

Entre os participantes com e sem evidência de infecção por SARS-CoV-2 antes e durante a fase de vacinação, a VE com relação à COVID-19 grave em ao menos 14 dias após a dose 2 foi de 66,3%, com 1 e 3 casos nos grupos submetidos à administração de BNT162b2 e placebo, respectivamente.

*Eficácia para a COVID-19 de acordo com a definição do CDC*

*Eficácia contra a COVID-19 com base nos sintomas definidos pelo CDC ( $\geq 7$  dias após a dose 2)*

*Participantes sem evidência de infecção antes e durante o regime vacinal – Definição pelo CDC – 7 dias*

Para a avaliação deste desfecho de eficácia não foram incluídos participantes que apresentaram resultados positivos ou desconhecidos de NAAT em consultas realizadas antes de 7 dias após a dose 2.

Entre os participantes sem evidência de infecção por SARS-CoV-2 antes e durante o regime vacinal, a VE em relação à COVID-19 definida pelo CDC em ao menos 7 dias após a dose 2 foi de 95,1% (IC de 95% bilateral: 90,2%, 97,9%), com 8 e 165 casos nos grupos de BNT162b2 e placebo, respectivamente (Tabela 19).

*Participantes com e sem evidência de infecção antes e durante o regime vacinal – Definição pelo CDC – 7 dias*

Entre os participantes com e sem evidência de infecção por SARS-CoV-2 antes e durante o regime de vacinação, a VE em relação à COVID-19 definida pelo CDC em ao menos 7 dias após a dose 2 foi de 94,7% (IC de 95% bilateral: 89,8%, 97,6%), com 9 e 172 casos nos grupos de BNT162b2 e placebo, respectivamente.

### *Eficácia contra a COVID-19 com base nos sintomas definidos pelo CDC ( $\geq 14$ dias após a dose 2)*

Entre os participantes sem e com ou sem evidência de infecção por SARS-CoV-2 antes e durante o regime vacinal, os resultados de VE observados em relação à COVID-19 definida pelo CDC em, ao menos, 14 dias após a dose 2, foram similares aos observados em ao menos 7 dias após a dose 2.

### *População de eficácia total disponível*

Entre todos os participantes (independentemente da evidência de infecção antes ou durante o regime vacinal), foram observados 50 casos de COVID-19 após a dose 1 no grupo de BNT162b2 em comparação a 275 casos no grupo de placebo, indicando uma VE estimada de 82% (IC de 95% bilateral: 75,6%, 86,9%) em comparação a casos confirmados de COVID-19 após a dose 1, com VE de 52,4% (IC de 95%: 29,5%, 68,4%) entre as doses 1 e 2. Do total de 10 casos graves de COVID-19 observados após a dose 1, somente 1 caso grave foi diagnosticado em indivíduos submetidos a BNT162b2 em comparação a 9 casos graves de COVID-19 em indivíduos administrados com placebo; tais resultados, bem como as segmentações de casos entre as doses 1 e 2 e após a dose 2 foram compatíveis com a eficácia geral contra a COVID-19.

### *2.2.3.3 Avaliação de segurança*

As avaliações de segurança relatadas incluíram:

- Todos os participantes da Fase 1 que tenham recebido BNT162b2 ou placebo, com acompanhamento de 4 meses, aproximadamente, ou após a dose 2
- Todos os participantes da Fase 2 que tenham recebido BNT162b2 ou placebo, com acompanhamento mínimo de 2 meses, aproximadamente, após a dose 2
- Todos os participantes da Fase 2/3 (número aproximado de 38 mil) que tenham recebido BNT162b2 ou placebo, com acompanhamento mediano de 2 meses após a dose 2. Os dados de segurança foram ademais sintetizados separadamente para os 19 mil participantes (aproximadamente) que foram submetidos a um acompanhamento de segurança de 2 meses ou mais.
- Todos os participantes da Fase 2/3 (número aproximado de 44 mil), independentemente da duração do acompanhamento, incluindo adolescentes incluídos mais tarde no estudo.

A avaliação da segurança da vacina foi, ademais, conduzida por subgrupos de participantes divididos por faixa etária, sexo, raça, etnia e status basal de infecção por SARS-CoV-2. Dados de segurança foram analisados e relatados por meio de estatísticas descritivas condensadas.

### *Resultados de segurança – Segurança da Fase 1*

Os resultados de segurança das candidatas a vacina BNT162b1 e BNT162b2 da Fase 1, para ambos os grupos etários de adultos (jovens e idosos), foram apresentados até 1 mês após a dose 2. O acompanhamento de longo prazo apresentado foi de 1 a 4 meses, aproximadamente, após a dose 2.

A maioria dos participantes administrados com BNT162b2, entre os todos os grupos etários e níveis de dose, apresentou um ou mais EAs após a dosagem com a vacina (da dose 1 em diante). De modo geral, a maioria dos EAs foi avaliada pelo Investigador como não relacionada à intervenção do estudo. A maioria dos EAs foi leve ou moderada em intensidade. Não foram registrados, durante a parte da Fase 1 do estudo, EAGs ou descontinuidades em decorrência de EAs. Nenhum participante chegou a óbito na Fase 1.

Os EAs foram registrados por 33,3-41,7% dos participantes do grupo mais jovem em todos os níveis de BNT162b2 e por 22,2% dos participantes administrados com placebo. Os EAs considerados relacionados à intervenção do estudo foram registrados por 16,7-33,3% dos participantes neste grupo etário, maximamente na dose de 20 µg. Um EA grave foi registrado no grupo de 30 µg.

Os EAs foram registrados por 8,3-25,0% dos participantes do grupo mais velho em todos os níveis de BNT162b2 e por 22,2% dos participantes administrados com placebo. Um EA foi considerado como relacionado à intervenção do estudo neste grupo etário, evento este que foi registrado no grupo de 20 µg. EAs graves foram registrados por 2 participantes, 1 em cada grupo de 30 µg e placebo.

Através de acompanhamento complementar de 1 mês a 4 meses após a dose 2 à data de corte de dados para participantes administrados com 30 µg de BNT162, foi possível constatar 1 EAG (não relacionado à intervenção do estudo), enquanto o perfil de EA de eventos não graves manteve-se, em geral, inalterado.

#### *Resultados de segurança - Fases 2 e 3*

Dados de segurança (análise de reatogenicidade e EA) para participantes da Fase 2 e 3 do estudo C4591001 foram apresentados até a data de corte de 14 de novembro de 2020.

Os participantes tiveram mediana de 2 meses de acompanhamento após a dose 2. Em 37.706 participantes, a duração do acompanhamento foi  $\geq 2$  meses após a dose 2 para 50,6% dos participantes. A duração do acompanhamento foi  $\geq 1$  mês após a dose 2 para 91,6% dos participantes (Tabela 12).

**Tabela 12. Tempo de acompanhamento após a Dose 2 – Análise de ~38.000 participantes da Fase 2/3 – População de segurança**

	Grupo da vacina (conforme administrado)		
	BNT162b2 (30 µg) (N <sup>a</sup> =18860) n <sup>b</sup> (%)	Placebo (N <sup>a</sup> =18846) n <sup>b</sup> (%)	Total (N <sup>a</sup> =37706) n <sup>b</sup> (%)
Participantes (%) com duração de acompanhamento:			
<2 meses	9329 (49,5)	9310 (49,4)	18639 (49,4)
<2 semanas	363 (1,9)	388 (2,1)	751 (2,0)
≥2 a <4 semanas	1223 (6,5)	1200 (6,4)	2423 (6,4)
≥4 a <6 semanas	3239 (17,2)	3235 (17,2)	6474 (17,2)
≥6 a <8 semanas	4504 (23,9)	4487 (23,8)	8991 (23,8)
≥2 meses	9531 (50,5)	9536 (50,6)	19067 (50,6)
≥8 a <10 semanas	6296 (33,4)	6329 (33,6)	12625 (33,5)
≥10 a <12 semanas	2853 (15,1)	2809 (14,9)	5662 (15,0)
≥12 a <14 semanas	382 (2,0)	398 (2,1)	780 (2,1)

Observação: Participantes HIV positivos estão incluídos neste resumo, mas não nas análises dos objetivos gerais do estudo.  
a. N = número de participantes no grupo especificado ou a amostra total. Esse valor é o denominador para os cálculos de porcentagem.  
b. n = Número de participantes com a característica especificada.

A população de segurança (N= 37.706) incluiu 18.860 participantes no grupo BNT162b2 e 18.846 participantes no grupo placebo.

Do total, 0,3% dos participantes eram HIV positivos e foram igualmente distribuídos entre os grupos de tratamento. Os participantes HIV positivos foram incluídos na população de segurança e são mostrados como parte dos dados demográficos e da disposição do estudo, mas não tinham dados de segurança disponíveis para contribuir com as análises de segurança na data de corte dos dados.

Dados demográficos dos participantes com uma mediana de 2 meses de acompanhamento após a dose 2 foram similares entre os grupos BNT162b2 e placebo. No geral, a maioria dos participantes era branca (82,9%), com 9,3% de participantes negros e 4,3% asiáticos. Outros grupos raciais somaram <3%. Havia 28% de participantes hispânicos/latinos. A idade mediana era de 52 anos e 50,6% dos participantes eram do sexo masculino. Os grupos etários mais jovem e mais velho eram 57,8% e 42,2% dos participantes, respectivamente. Participantes obesos somaram 35,1% da população de segurança.

Dentro de cada grupo etário, a maioria das características demográficas eram similares entre os grupos BNT162b2 e placebo.

Dentre ambos os grupos de tratamento, 20,5% apresentavam alguma comorbidade (segundo o índice de comorbidade de Charlson). As comorbidades mais frequentemente relatadas foram diabetes (com e sem complicações crônicas, 8,4%) e doença pulmonar (7,8%). Ambas foram relatadas com frequência similar em cada grupo. Mais participantes apresentavam comorbidades na população mais velha (31,1%) que na população mais jovem (12,8%), incluindo diabetes (14,6% e 3,8%), malignidade (7,4% e 1,0%) e doença pulmonar (8,8% e 7%).



Retiradas devido a EA foram relatadas para 0,1% dos participantes em ambos os grupos de tratamento.

Para todos os participantes, a população de segurança (N= 43.448) incluiu 21.720 participantes no grupo BNT162b2 e 21.728 participantes no grupo placebo. A duração do acompanhamento de todos os participantes após a dose 2 na população de segurança foi  $\geq 2$  meses em 43,9% dos participantes e  $\geq 1$  mês para 79,5% dos participantes.

A disposição de todos os participantes recrutados, N~44.000, foi similar nos grupos BNT162b2 e placebo e similar à dos N~38.000 participantes. Uma pequena porcentagem dos participantes descontinuou a vacina do estudo após a dose 1 e antes da dose 2 (0,6%). As características demográficas dentre todos os 43.448 participantes recrutados foram similares às da população de 37.706 participantes com uma mediana de 2 meses de acompanhamento após a dose 2.

Na época da data de corte de segurança o subconjunto de reatogenicidade da Fase 2/3 era composto de 8.183 participantes, o que incluía 360 participantes da Fase 2. Os dados de reatogenicidade foram coletados através dos diários eletrônicos dos participantes que reportaram as reações locais e eventos sistêmicos por 7 dias após cada dose.

#### *Resultados de segurança - população de segurança*

##### *Reações locais - população de segurança*

No grupo BNT162b2, dor no local da injeção foi reportada mais frequentemente no grupo mais jovem (N=2.291 após a dose 1; N=2.098 após a dose 2) que no grupo mais velho (N=1.802 após a dose 1; N=1.660 após a dose 2) e a frequência foi similar após a dose 1 em comparação com a dose 2 de BNT162b2 no grupo mais jovem (83,1% vs. 77,8%) e no grupo mais velho (71,1% vs. 66,1%).

No grupo BNT162b2, as frequências de vermelhidão e inchaço foram similares nos grupos etários mais jovem e mais velho após as doses 1 e 2. Frequências de vermelhidão foram similares após a dose 1 em comparação à dose 2 de BNT162b2 no grupo etário mais jovem (4,5% vs. 5,9%) e no grupo etário mais velho (4,7% vs. 7,2%). Frequências de inchaço foram similares após a dose 1 em comparação à dose 2 de BNT162b2 no grupo etário mais jovem (5,8% vs. 6,3%, respectivamente) e no grupo etário mais velho (6,5% vs. 7,5%). No grupo placebo, vermelhidão e inchaço foram relatados de forma infrequente nos grupos mais jovem ( $\leq 1,1\%$ ) e mais velho ( $\leq 1,2\%$ ) após as doses 1 e 2.

De forma geral, dentre os grupos etários, a dor no local da injeção não aumentou após a dose 2, e a vermelhidão e o inchaço foram similares em frequência após as doses 1 e 2. A maior parte das reações locais tiveram intensidade média ou moderada. Poucas reações locais graves foram relatadas após cada uma das doses. A frequência de qualquer reação local severa após a dose 1 e após a dose 2 foi  $\leq 0,7\%$ . Nenhuma reação de grau 4 (com potencial risco de vida) foi relatada.

Dentre os grupos etários, reações locais do grupo BNT162b2 após qualquer uma das doses tiveram uma data de início mediana entre o Dia 1 e o Dia 3 (Dia 1 foi o dia da vacinação) e as faixas de variação foram similares nos grupos etários mais jovem e mais velho. Dentre os grupos etários, as reações locais deste grupo após qualquer uma das doses foram resolvidas com as durações medianas entre 1 a 2 dias, o que foi similar nos grupos etários mais jovem e mais velho.

Nenhuma diferença clinicamente significativa foi observada nas reações locais em relação ao status basal de SARS-CoV-2 dos subgrupos. O subgrupo de avaliação inicial positiva para SARS-CoV-2 incluía poucos participantes, então seus resultados devem ser interpretados com cautela.

#### *Eventos Sistêmicos - população de segurança*

Eventos sistêmicos geralmente tiveram frequência e intensidade mais altas no grupo etário mais jovem em comparação ao grupo etário mais velho, tendo a frequência e intensidade aumentado com o número de doses (dose 1 vs. dose 2). Vômito e diarreia foram exceções, com o vômito sendo relatado com baixa frequência em ambos os grupos etários e diarreia relatada com incidência similar após cada dose.

Os eventos sistêmicos no grupo mais jovem (N=2.291 após a dose 1; N=2.098 após a dose 2) em comparação com o grupo mais velho (N=1.802 após a dose 1; N=1.660 após a dose 2), com aumento de frequência de acordo com o número de doses (dose 1 vs. dose 2), foram:

- fadiga: grupo mais jovem (47,4% vs. 59,4%) comparado ao grupo mais velho (34,1% vs. 50,5%)

- cefaleia: grupo mais jovem (41,9% vs. 51,7%) comparado ao grupo mais velho (25,2% vs. 39,0%)

- dor muscular: grupo mais jovem (21,3% vs. 37,3%) comparado ao grupo mais velho (13,9% vs. 28,7%)

- calafrios: grupo mais jovem (14,0% vs. 35,1%) comparado ao grupo mais velho (6,3% vs. 22,7%)

- dores articulares: grupo mais jovem (11,0% vs. 21,9%) comparado ao grupo mais velho (8,6% vs. 18,9%)

- febre: grupo mais jovem (3,7% vs. 15,8%) comparado ao grupo mais velho (1,4% vs. 10,9%)

- vômito: relatado de forma menos frequente no grupo mais velho e de forma similar após cada uma das doses

- diarreia: relatada de forma menos frequente no grupo mais velho e de forma similar após cada uma das doses.

Eventos sistêmicos foram geralmente relatados menos frequentemente no grupo placebo do que no grupo BNT162b2, em ambos os grupos etários e doses, com algumas exceções. No grupo etário mais jovem, vômito e diarreia (após a dose 1 e a dose 2) foram reportados em frequências similares no grupo placebo e no grupo BNT162b2. No grupo etário mais velho, febre e dores articulares (após a dose 1) e vômito e diarreia (após a dose 1 e a dose 2) foram reportados em frequências similares no grupo placebo e no grupo BNT162b2. A utilização de analgésicos /antipiréticos foi um pouco menos frequente no grupo etário mais velho (19,9% vs. 37,7%) do que no grupo mais jovem (27,8% vs. 45,0%) após ambas as doses, e o uso de medicamentos foi maior em ambos os grupos etários após a dose 2 em comparação com a dose 1. O uso de medicamentos analgésicos/antipiréticos foi menos frequente no grupo placebo do que no grupo BNT162b2 e foi similar após a dose 1 e a dose 2 nos grupos placebo mais jovem e mais velho (variando entre 9,8% e 22,0%).

Após a dose 1 e a dose 2 em ambos os grupos etários, a maioria dos eventos sistêmicos foi de intensidade leve ou moderada. Eventos sistêmicos dentre os grupos etários após a dose 1 de BNT162b2 foram, em geral, menos frequentes que após a dose 2: febre (2,7% vs. 13,6%), fadiga (41,5% vs. 55,5%), cefaleia (34,5% vs. 46,1%), calafrios (10,6% vs. 29,6%), dor muscular (18,0% vs. 33,5%) e dores articulares (9,9% vs. 20,5%). As frequências de diarreia e vômito foram similares no geral.

A frequência de qualquer evento sistêmico severo após a dose 1 foi  $\leq 0,9\%$ . Após a dose 2, eventos sistêmicos graves tiveram frequência  $< 2\%$  com exceção, após a dose 2, de fadiga (3,8%) e cefaleia (2,0%). Febre alta ( $> 38,9\text{ }^{\circ}\text{C}$  a  $40,0\text{ }^{\circ}\text{C}$ ) foi relatada no grupo BNT162b2 com incidência de 0,2% após a dose 1 e de 0,8% após a dose 2; no grupo placebo as incidências foram de 0,1% após a dose 1 e 0,1% após a dose 2. Febre de grau 4 ( $> 40,0\text{ }^{\circ}\text{C}$ ) foi relatada em 2 participantes em cada um dos grupos, BNT162b2 e placebo. No grupo BNT162b2, 1 participante mais jovem relatou febre de  $41,2\text{ }^{\circ}\text{C}$  apenas no Dia 2 após a dose 2 e não apresentou febre em nenhum dos outros dias do período para comunicação, e 1 participante mais velho relatou febre atingindo a temperatura de  $40,7\text{ }^{\circ}\text{C}$  apenas no Dia 4 após a dose 1, e não apresentou febre por todo o restante do período para comunicação.

Dentre os grupos etários, o dia mediano de início de todos os eventos sistêmicos após cada dose de BNT162b2 foi o Dia 2 ao Dia 3 (Dia 1 foi o dia da vacinação) e as faixas de variação foram similares nos grupos etários mais jovem e mais velho. Dentre os grupos etários, todos os eventos sistêmicos foram resolvidos com a duração mediana de 1 dia, o que foi similar nos grupos etários mais jovem e mais velho. A duração mediana da febre e dos calafrios, do primeiro ao último dia após as doses 1 e 2, foi de 1 dia para ambos os grupos etários, mais jovem e mais velho.

Além de fadiga e cefaleia, a maioria dos eventos sistêmicos foi infrequente nos que receberam placebo.

Nenhuma diferença clinicamente significativa foi observada nos eventos sistêmicos dos subgrupos de status basal para SARS-CoV-2. O subgrupo com avaliação inicial positiva para SARS-CoV-2 incluía poucos participantes, então seus resultados devem ser interpretados com cautela.

#### *Eventos adversos em participantes com mediana de 2 meses de acompanhamento após a dose 2 - população de segurança*

Dentre os 37.586 participantes com uma mediana de 2 meses de acompanhamento de segurança após a dose 2, a maioria dos EAs relatados até 1 mês após a dose 2 foi de reatogenicidade, em SOCs de:

- distúrbios gerais e quadros clínicos no local de administração (18,6% BNT162b2 vs. 3,9% placebo)
- distúrbios musculoesqueléticos e do tecido conjuntivo (7,3% BNT162b2 vs. 2,0% placebo)
- distúrbios do sistema nervoso (6,1% BNT162b2 vs. 2,4% placebo)
- infecções e infestações (1,5% BNT162b2 vs. 1,5% placebo)
- distúrbios gastrointestinais (2,9% BNT162b2 vs. 1,9% placebo).

Nos grupos etários mais jovens versus mais velhos de BNT162b2, as incidências nessas SOC's foram:

- distúrbios gerais e quadros clínicos no local de administração (21,1% vs. 15,2%)
- distúrbios musculoesqueléticos e do tecido conjuntivo (8,3% vs. 5,9%)
- distúrbios do sistema nervoso (6,9% vs. 4,9%)
- infecções e infestações (1,5% vs. 1,6%)
- distúrbios gastrointestinais (3,0% vs. 2,8%).

Os EAs mais frequentemente relatados, no total, no grupo BNT162b2 por PT foram dor no local da injeção (2.108 [11,2%]), pirexia (1.144 [6,1%]), calafrios (998 [5,3%]), fadiga (1.026 [5,5%]), cefaleia (966 [5,1%]) e mialgia (904 [4,8%]). Durante esse período de tempo entre a dose 1 e 1 mês após a dose 2, a maioria desses EAs foi reportado durante o período de 7 dias de relato no diário eletrônico. A maioria desses PTs foram relatados no grupo etário mais jovem: dor no local da injeção (1.358 [12,5%]), pirexia (819 [7,6%]), calafrios (693 [6,4%]), fadiga (690 [6,4%]), cefaleia (649 [6,0%]) e mialgia (628 [5,8%]).

Dentre os EAs de linfadenopatia, a maioria (47 de 64) foi julgada pelo pesquisador como relacionada à intervenção do estudo, ocorrendo na região do braço e pescoço, e foi relatada dentro de 2 a 4 dias após a vacinação.

*Eventos adversos em participantes com pelo menos 2 meses de acompanhamento após a dose 2 - população de segurança*

Houve 19.067 participantes com pelo menos 2 meses de tempo de acompanhamento após a dose 2, similar aos 37.586 participantes com uma mediana de 2 meses de acompanhamento de segurança após a dose 2. A maioria dos EAs relatados após a dose 1 até a data de corte dos dados de segurança foi de reatogenicidade, em SOC's de:

- distúrbios gerais e quadros clínicos no local de administração (11,9% BNT162b2 vs. 2,9% placebo)
- distúrbios musculoesqueléticos e do tecido conjuntivo (5,5% BNT162b2 vs. 2,1% placebo)
- distúrbios do sistema nervoso (4,2% BNT162b2 vs. 2,1% placebo)
- infecções e infestações (1,9% BNT162b2 vs. 1,6% placebo)
- distúrbios gastrointestinais (2,6% BNT162b2 vs. 1,8% placebo).

Nos grupos etários mais jovens versus mais velhos de BNT162b2, as incidências nesses SOC's foram:

- distúrbios gerais e quadros clínicos no local de administração (13,1% vs. 10,4%)
- distúrbios musculoesqueléticos e do tecido conjuntivo (6,0% vs. 4,9%)
- distúrbios do sistema nervoso (4,8% vs. 3,5%)
- infecções e infestações (1,9% vs. 1,9%)
- distúrbios gastrointestinais (2,7% vs. 2,5%).

No grupo BNT162b2, os EAs mais frequentemente relatados, por PT, no geral foram dor no local da injeção (621 [6,5%]), pirexia (362 [3,8%]), calafrios (314 [3,3%]), fadiga (331 [3,5%]), cefaleia (320 [3,4%]) e mialgia (304 [3,2%]). Durante esse período de tempo entre a dose 1 e a data de corte dos dados de segurança, a maioria desses EAs foi relatada durante o período de 7 dias de relato no diário eletrônico. A maioria desses PTs foi relatada no grupo etário mais jovem: dor no local da injeção (373 [7,0%]), pirexia (256 [4,8%]), calafrios (211 [3,9%]), fadiga (209 [3,9%]), cefaleia (206 [3,9%]) e mialgia (192 [3,6%]).

#### *Eventos adversos graves ou com risco de vida - população de segurança*

Desde a dose 1 até 1 mês após a dose 2, EAs graves relatados pelos 37.586 participantes que tiveram pelo menos 1 mês de acompanhamento tiveram baixa frequência, sendo relatados em 1,2% dos que receberam BNT162b2 e 0,6% dos que receberam placebo.

Houve 18 participantes (0,1%) do grupo BNT162b2 e 20 participantes (0,1%) do grupo placebo que tiveram pelo menos 1 EA com risco de vida desde a dose 1 até 1 mês após a dose 2.

No grupo BNT162b2, 1 participante que também foi analisado na segurança da Fase 2 apresentou um evento severo de adenocarcinoma gástrico.

No subconjunto de 19.067 participantes dentre o grupo de 37.586 que teve pelo menos 2 meses de acompanhamento após a dose 2, o número de EAs graves ou com risco de vida foi consistente com o que foi visto no grupo de 37.586 participantes com 1 mês de acompanhamento após a dose 2. De modo geral, nos 19.067 participantes, desde a dose 1 até a data de corte dos dados, 1,1% e 0,1% dos participantes no grupo BNT162b2 experimentaram pelo menos 1 EA severo e 1 EA com risco de vida, e 0,7% e 0,1% de participantes no grupo placebo experimentaram pelo menos 1 EA severo e 1 EA com risco de vida, respectivamente. Resultados por grupo etário foram também similares.

#### *Eventos adversos relacionados - população de segurança*

Desde a dose 1 até 1 mês após a dose 2, dentre os 37.586 participantes com uma mediana de 2 meses de acompanhamento após a dose 2, os EAs avaliados como relacionados pelo pesquisador foram relatados por 20,8% dos participantes do grupo BNT162b2 e 5,1% dos participantes do grupo placebo. A maioria dos EAs relacionados foi de eventos de reatogenicidade e na SOC de distúrbios gerais e quadros clínicos no local de administração, relatados por 3.426 (18,2%) dos que receberam BNT162b2 e 628 (3,3%) dos que receberam placebo. Dentre os participantes que apresentaram EAs de linfadenopatia, 47 de 64 participantes tiveram eventos julgados pelo pesquisador como relacionados à intervenção do estudo; a maioria dos eventos de linfadenopatia ocorreu na região do braço e pescoço e foi relatada dentro de 2 a 4 dias após a vacinação.

No subconjunto de 19.067 participantes dentro do grupo de 37.586 que teve pelo menos 2 meses de acompanhamento após a dose 2, os EAs relacionados foram relatados por 13,6% dos participantes do grupo BNT162b2 e 3,6% dos participantes do grupo placebo.

#### *Eventos adversos imediatos - população de segurança*

Após a dose 1, dentre os 37.586 participantes com uma mediana de 2 meses de acompanhamento após a dose 2, EAs imediatos tiveram baixa frequência (0,4%). A maioria dos EAs imediatos após a dose 1 foi na SOC de distúrbios gerais e quadros

clínicos no local de administração, principalmente reações no local da injeção, nos grupos BNT162b2 versus placebo, com dor no local da injeção (0,3% vs. 0,2%) sendo mais frequentemente relatado.

Após a dose 2, participantes com EAs imediatos tiveram baixa frequência ( $\leq 0,3\%$ ). A maioria dos EAs imediatos após a dose 2 foi na SOC de distúrbios gerais e quadros clínicos no local de administração, principalmente reações no local da injeção, nos grupos BNT162b2 versus placebo com dor no local da injeção (0,2% vs. 0,1%) sendo mais frequentemente relatado.

Após qualquer dose de BNT162b2, nenhum participante relatou uma reação alérgica imediata à vacina.

#### *Eventos adversos por subgrupo - população de segurança*

Dentre os 37.586 participantes com uma mediana de 2 meses de acompanhamento de segurança após a dose 2, nenhuma diferença clinicamente significativa na frequência dos EAs foi observada nos subgrupos por idade, sexo, raça, etnia ou status inicial para SARSCoV-2.

#### *Eventos de interesse clínico - população de segurança*

Eventos adversos de interesse clínico, como os da lista de EAIEs dos CDC para COVID-19, que incluem tanto termos potencialmente indicativos de COVID-19 grave quanto transtornos autoimunes e neuroinflamatórios graves, foram considerados na análise dos eventos relatados.

Eventos de interesse clínico identificados pelo patrocinador foram analisados e resumidos a partir das análises de EA dentre os 37.586 participantes. No grupo BNT162b2, houve 64 participantes (0,3%) que relataram um EA de linfadenopatia: 54 (0,5%) no grupo etário mais jovem e 10 (0,1%) no grupo etário mais velho, e 6 no grupo placebo. Estes incluem 26 participantes do sexo masculino (0,3%) e 38 do sexo feminino (0,4%). Nos casos em que a localização foi especificada, EAs de linfadenopatia ocorreram na região do braço e do pescoço. A maioria dos eventos de linfadenopatia foram reportados dentro de 2 a 4 dias após a vacinação. A duração média foi de 10 dias.

No grupo etário mais jovem, um EA de angioedema 13 dias após a dose 1 (nos dois olhos) e hipersensibilidade (crise alérgica, sem nenhuma informação adicional disponível na época deste relatório, não relacionado à intervenção do estudo) foram relatados em 1 participante cada (grupo BNT162b2), e um EA de hipersensibilidade a medicamento (reação a penicilina oral) foi reportado em 1 participante que recebeu placebo. Todos foram avaliados pelo pesquisador como não relacionados à intervenção do estudo.

#### *Resultados de segurança considerando todos os participantes incluídos no estudo*

Similar aos 37.585 participantes que tiveram acompanhamento de segurança de pelo menos 1 mês, a maioria dos EAs relatados após a dose 1 até a data de corte dos dados de segurança para todos os 43.252 participantes recrutados foi de eventos de reatogenicidade. Nos grupos etários mais jovens versus mais velhos de BNT162b2, as incidências de EAs para todos os participantes incluídos nessas SOC de reatogenicidade foram:

- distúrbios gerais e quadros clínicos no local de administração (20,9% vs. 15,2%)
- distúrbios musculoesqueléticos e do tecido conjuntivo (7,8% vs. 5,8%)

- distúrbios do sistema nervoso (6,6% vs. 4,9%)
- infecções e infestações (1,4% vs. 1,6%)
- distúrbios gastrointestinais (3,0% vs. 2,7%).

A incidência de EAs nos grupos BNT162b2 versus placebo nas seguintes SOC's consistentes com eventos de reatogenicidade foram relatados:

- distúrbios gerais e quadros clínicos no local de administração (18,5% vs. 3,8%)
- distúrbios musculoesqueléticos e do tecido conjuntivo (7,0% vs. 2,0%)
- distúrbios do sistema nervoso (5,9% vs. 2,3%)

Desde a dose 1 até 7 dias após a dose 1, a incidência de EAs no grupo BNT162b2 representou aproximadamente metade da incidência total relatada nas seguintes SOC's (BNT162b2 vs. placebo):

- distúrbios gerais e quadros clínicos no local de administração (10,2% vs. 2,3%)
- distúrbios musculoesqueléticos e do tecido conjuntivo (2,2% vs. 0,7%)
- distúrbios do sistema nervoso (2,1% vs. 1,0%)

De forma similar, desde a dose 2 até 7 dias após a dose 2, a incidência de EAs no grupo BNT162b2 representou pelo menos metade da incidência total relatada nas seguintes SOC's (BNT162b2 vs. placebo):

- distúrbios gerais e quadros clínicos no local de administração (13,3% vs. 1,6%)
- distúrbios musculoesqueléticos e do tecido conjuntivo (4,8% vs. 0,5%)
- distúrbios do sistema nervoso (4,1% vs. 0,7%)

PTs relatados desde a dose 1 até 7 dias após a dose 1 e desde a dose 2 até 7 dias após a dose 2 nas SOC's de distúrbios gerais e quadros clínicos no local de administração (dor no local da injeção, pirexia, calafrios e fadiga), distúrbios musculoesqueléticos e do tecido conjuntivo (mialgia) e distúrbios do sistema nervoso (cefaleia) representaram a maioria dos PTs relatados nessas SOC's, e os PTs foram relatados mais frequentemente no grupo etário mais jovem.

Em geral, EAs relatados desde a dose 1 até 7 dias após a dose 1 e desde a dose 2 até 7 dias após a dose 2 foram amplamente atribuíveis a eventos de reatogenicidade.

No grupo etário de 16 a 17 anos, desde a dose 1 até a data de corte dos dados, a maioria dos EAs foi de distúrbios gerais e quadros clínicos no local de administração (15 [10,9%] no grupo BNT162b2 e 5 [3,4%] no grupo placebo), incluindo os seguintes PTs: pirexia, dor no local da injeção, calafrios, dor, fadiga, eritema no local da injeção e inchaço no local da injeção.

#### *Eventos adversos graves ou com risco de vida – Todos os participantes incluídos*

EAs graves e com risco de vida relatados por todos os participantes recrutados (43.252 participantes) até a data de corte dos dados foram consistentes com o que foi visto nos 37.585 participantes com acompanhamento mediano de 2 meses após a dose 2 e nos 19.067 participantes com pelo menos 2 meses de acompanhamento após a dose 2. EAs graves e com risco de vida tiveram baixa frequência no grupo BNT162b2 (1,1% e 0,1%

respectivamente) e no grupo placebo (0,6% e 0,1% respectivamente). Em adolescentes de 16 a 17 anos de idade, 2 participantes do grupo BNT162b2 experimentaram os seguintes 3 EAs graves: fratura nos ossos faciais (relatado como um AEG), acidente de trânsito e cefaleia.

#### *Eventos adversos relacionados – Todos os participantes incluídos*

Desde a dose 1 até a data de corte dos dados, dentre todos os participantes recrutados (43.252 participantes) os EAs avaliados como relacionados pelo pesquisador foram relatados por 20,7% dos participantes do grupo BNT162b2 e 5,1% dos participantes do grupo placebo. A maioria dos EAs relacionados foram eventos de reatogenicidade e na SOC de distúrbios gerais e quadros clínicos no local de administração, relatados por 3.924 (18,1%) dos que receberam BNT162b2 e 720 (3,3%) dos que receberam placebo. Dentre todos os participantes recrutados que apresentaram EAs de linfadenopatia, 50 de 70 participantes apresentaram eventos avaliados pelo pesquisador como relacionados à intervenção do estudo.

No momento do corte dos dados, no grupo BNT162b2:

- Cinco participantes relataram reação à imunização (reação à vacina ou reação sistêmica à vacina) avaliada como relacionada à intervenção do estudo. Na maioria dos participantes, reações à imunização ocorreram 1 ou 2 dias após a dose 2, duraram 2 dias e foram de grau 1 em intensidade.

- Seis participantes relataram complicações decorrentes da vacinação (reação adversa da vacina, dor no braço, mal estar pós vacinação, diminuição na amplitude de movimento), avaliadas como relacionadas à intervenção do estudo. Em 4 participantes, complicações decorrentes da vacinação ocorreram 1 ou 2 dias após a dose 1, e em 2 participantes as complicações decorrentes da vacinação ocorreram após a dose 2. A duração, na maioria dos participantes, foi de 2 a 3 dias e em um participante foi de 4 dias. Todos os eventos de complicação decorrente da vacinação tinham grau 1 de intensidade, com exceção de um, que era de grau 2.

- Dois participantes relataram paralisia facial (paralisia de Bell) avaliada como relacionada à intervenção do estudo.

#### *Eventos adversos imediatos – Todos os participantes incluídos*

Após a dose 1, dentre todos os participantes recrutados analisados até a data de corte de dados de segurança, EAs imediatos tiveram baixa frequência em cada grupo ( $\leq 0,5\%$ ). A maioria dos EAs imediatos após a dose 1 foi na SOC de distúrbios gerais e quadros clínicos no local de administração, principalmente reações no local da injeção, nos grupos BNT162b2 versus placebo, com dor no local da injeção (0,3% vs. 0,2%) sendo mais frequentemente relatado. Um participante apresentou EA imediato de linfadenopatia após a dose 1.

Após a dose 2, participantes com EAs imediatos tiveram baixa frequência em cada grupo ( $\leq 0,3\%$ ). A maioria dos EAs imediatos após a dose 2 foi na SOC de distúrbios gerais e quadros clínicos no local de administração, principalmente reações no local da injeção, nos grupos BNT162b2 versus placebo, com dor no local da injeção (0,2% vs. 0,1%) sendo mais frequentemente relatado.

Após qualquer dose de BNT162b2, nenhum participante relatou uma reação alérgica imediata à vacina.



### *Eventos de interesse clínico – Todos os participantes incluídos*

Eventos adversos de interesse clínico, como os da lista de EAIEs dos CDC para COVID-19, que incluem tanto termos potencialmente indicativos de COVID-19 grave quanto transtornos autoimunes e neuroinflamatórios graves, foram considerados na análise dos eventos relatados. Após análise dos EAs e análise detalhada dos EAGs, não houve eventos adversos de interesse clínico identificados como preocupações de segurança.

### *Óbitos*

Houve 6 participantes, todos na Fase 2/3, que morreram até a data de corte dos dados em 14 de novembro de 2020. Esses incluem 2 participantes do grupo BNT162b2 e 4 participantes do grupo placebo. Nenhum desses óbitos foi avaliado pelo pesquisador como relacionado à intervenção do estudo. Todos foram devido a EAGs.

### *Eventos adversos graves - todos os participantes incluídos*

Dentre todos os 43.448 participantes recrutados desde a dose 1 até a data de corte dos dados, a proporção de participantes que relataram pelo menos 1 EAG foi similar no grupo BNT162b2 (0,6%) e no grupo placebo (0,5%). Um adicional de 23 participantes no grupo BNT162b2 e 30 participantes no grupo placebo apresentaram pelo menos 1 EAG comparado com a população de N~38.000.

Quatro dos EAGs no grupo BNT162b2 e nenhum no grupo placebo foram avaliados pelo pesquisador como relacionados à intervenção do estudo. Os EAGs mais frequentemente relatados foram os mesmos relatados na população de N~38.000.

Nenhuma diferença clinicamente significativa foi observada por grupos etários.

### *Eventos adversos que levaram à retirada do estudo - todos os participantes incluídos*

Dentre todos os 43.448 participantes recrutados adicionados na base de dados de segurança até a data de corte dos dados, poucos participantes no grupo BNT162b2 (0,2%) e no grupo placebo (0,1%) foram retirados devido a EAs. Os resultados foram similares aos EAs que levaram à retirada na população de 37.706: EAs que levaram à retirada foram relatados por 3 participantes adicionais no grupo BNT162b2 (total de 37) e 5 participantes adicionais no grupo placebo (30 no total).

Nenhum participante no grupo etário de 16 a 17 anos apresentou um EA que levasse à retirada.

Dentre todos os 43.448 participantes, nenhuma diferença clinicamente significativa nos EAs que levaram à retirada foi observada por subgrupos etários.

### *Outras avaliações de segurança*

#### *Doença COVID-19 grave*

O protocolo pré-especificou regras de interrupção que incluíam monitoramento de casos graves de COVID-19, e esses critérios de interrupção não foram atingidos. O confinamento da maioria dos casos graves aos grupos placebo sugere não haver nenhuma evidência de doença exacerbada associada à vacinação (DEAV) incluindo doença respiratória exacerbada associada à vacinação (DREAV).

### *Gestações*

Na data de corte dos dados do estudo C4591001 (14 de novembro de 2020), um total de 23 participantes havia relatado gravidez na base de dados de segurança, incluindo 9 participantes que se retiraram do período de vacinação do estudo devido à gravidez. Essas participantes continuaram a ser acompanhadas pelos desfechos da gravidez.

#### *Reações adversas ao medicamento*

RAs consideradas muito comuns (que ocorrem em  $\geq 10\%$  dos participantes) relativas a qualquer dose no grupo BNT162b2, baseadas nos dados do subconjunto de reatogenicidade em 14 de novembro de 2020, são:

- dor no local da injeção: 3.455/4.108 (84,1%)
- fadiga: 2585/4.108 (62,9%)
- cefaleia: 2265/4.108 (55,1%)
- dor muscular: 1573/4.108 (38,3%)
- dores articulares: 968/4.108 (23,6%)
- calafrios: 1312/4.108 (31,9%)
- febre: 582/4.108 (14,2%).

Uma RA considerada incomum (que ocorre em  $\geq 0,1\%$  e  $< 1\%$  dos participantes) no grupo BNT162b2 foi identificada nos dados de EA na população de segurança em 14 de novembro de 2020, comparada com o placebo para referência:

- Linfadenopatia: 64/18.801 (0,3%) do grupo BNT162b2 vs. 6/1.8785 (0,0%) participantes do grupo placebo.

#### *Segurança em grupos e situações especiais*

##### *Uso geriátrico*

O estudo teve grupos de participantes incluídos de  $> 65$  anos de idade como uma coorte mais velha de 65 a 85 anos de idade durante a porção de determinação de dose da Fase 1 do estudo e no estrato de  $> 55$  anos de idade na porção maior da Fase 2/3 do estudo.

Diferenças descritivas entre adultos mais velhos e mais jovens foram observadas em todas as fases; a saber, adultos mais velhos tendem a apresentar eventos de reatogenicidade mais leves e menos frequentes e respostas imunes um pouco menos pronunciadas à imunização. Essas tendências são amplamente conhecidas como comumente relacionadas à idade. No geral, dados clínicos disponíveis demonstram um perfil de reatogenicidade predominantemente leve em adultos mais velhos, acompanhado de evidência de resposta imune robusta após o reforço da vacina.

##### *Uso pediátrico*

A segurança e a efetividade da BNT162b2 em participantes  $< 16$  anos de idade não foram estabelecidas no momento da solicitação de registro. Um estudo mais aprofundado do uso pediátrico da vacina e/ou estudo de transferência imunológica estavam planejados para caracterizar a resposta da vacina em crianças.

##### *Uso durante a gravidez e a lactação*

*Mulheres que estavam grávidas ou amamentando não eram elegíveis para participar do estudo CA4591001.*

Na data de corte dos dados do estudo C4591001, um total de 23 participantes relatou gravidez na base de dados de segurança, incluindo 9 participantes que se retiraram do período de vacinação do estudo devido à gravidez. Essas participantes continuaram a ser acompanhadas para avaliação de desfechos da gravidez. Porém, os dados disponíveis sobre a administração de BNT162b2 em mulheres grávidas são insuficientes para informar riscos à gravidez associados à vacina.

#### *Uso em indivíduos imunocomprometidos*

O estudo de referência C4591001 incluiu indivíduos recrutados com histórico médico de condições imunocomprometidas ou de terapia imunossupressiva. Há dados limitados sobre a segurança e efetividade da vacina nessa população de pacientes no momento desta solicitação.

#### *Superdosagem*

No estudo C4591001, qualquer dose da intervenção do estudo que excedesse 30 µg dentro de um período de 24 horas foi considerada uma superdosagem. Um erro de diluição durante o estudo resultou em 52 participantes tendo recebido uma dose de BNT162b2 mais alta que o pretendido; ao invés de receberem 30 µg, uma dose real de 58 µg de BNT162b2 foi administrada. Esses participantes não relataram um aumento na reatogenicidade ou EAs.

## **4 AVALIAÇÃO BENEFÍCIO-RISCO**

### **4.1 *Benefício clínico - Demonstração de Eficácia***

A COVID-19 é uma infecção humana grave e potencialmente fatal ou com risco de vida. Os dados clínicos apresentados para suporte da conclusão de eficácia e segurança da vacina Comirnaty foram provenientes de um estudo clínico de fase 1 (BNT162-01) em adultos jovens e idosos (18-55 anos e 56-85 anos) e um estudo clínico principal, C4591001 (ou BNT162-02), um estudo multicêntrico de fase 1/2/3 controlado por placebo, randomizado, cego para o observador, de determinação de dose para avaliar a segurança, imunogenicidade e eficácia da vacina candidata de mRNA SARS-CoV-2 (vacina Comirnaty) contra COVID-19, inicialmente em adultos saudáveis, e ao longo do desenvolvimento incluindo indivíduos entre 12 e 85 anos. Os dados apresentados permitiram a avaliação dos participantes a partir de 16 anos.

Com base em dados clínicos apresentados, foi demonstrado que a vacina Comirnaty induz uma resposta imune robusta que resulta em proteção contra a COVID-19.

Os resultados do estudo clínico pivotal fase 2/3, C4591001, demonstraram que a eficácia da vacina para a prevenção da COVID-19, ocorrendo pelo menos 7 dias após a Dose 2 entre os participantes sem evidência de infecção por SARS-CoV-2 antes e durante o esquema vacinal, foi de 95,0%, com 8 casos de COVID-19 no grupo BNT162b2 em comparação a 162 casos de COVID-19 no grupo placebo. O intervalo de confiança de 95% para a eficácia da vacina foi de 90,3% a 97,6%,

Para o segundo desfecho de eficácia primário, a VE de BNT162b2 contra a COVID-19 confirmada foi avaliada em participantes com ou sem evidência de infecção anterior por SARS-CoV-2 durante os 7 dias após a Dose 2. Os casos foram contados a partir de 7 dias

após a Dose 2. Dentre os participantes com ou sem evidência de infecção por SARS-CoV-2 antes e durante o esquema vacinal, a VE contra COVID-19 confirmada ocorrendo pelo menos 7 dias após a Dose 2 foi de 94,6%, com 9 e 169 casos nos grupos BNT162b2 e placebo, respectivamente. O intervalo de confiança de 95% para a eficácia da vacina foi de 89,9% a 97,3%,

Análises de eficácia que contam a ocorrência de COVID-19 pelo menos 14 dias após a dose 2 resultaram em estimativas de eficácia similares às análises de 7 dias. Além disso, as análises de eficácia utilizando sintomas definidos pelo CDC também resultaram em estimativas similares de eficácia conforme a definição usada em outros parâmetros de avaliação primários e secundários.

Uma eficácia similar, > 90%, foi demonstrada nos subgrupos avaliados, estratificados por idade, sexo, raça, etnia e país e em indivíduos com comorbidades incluindo obesidade, diabetes, hipertensão e doenças cardiopulmonares,

A eficácia da vacina na prevenção de COVID-19 grave a partir de 7 dias após a dose 2 não pôde ser demonstrada com significância estatística, pois o número de casos graves após a dose 2 foi muito baixo durante o estudo até o momento da data de corte. Contudo, considerando os casos após a dose 1 (1 caso no grupo da vacina e 9 casos no grupo do placebo), a VE estimada contra COVID-19 grave ocorrendo após a Dose 1 foi de 88,9% (IC de 95% bilateral: 20,1%, 99,7%),

Dados de imunogenicidade de participantes da Fase 1 e Fase 2 demonstraram a indução de respostas imunes humorais e mediadas por células T após a vacinação com 2 doses tanto em adultos mais jovens quanto mais velhos. Foi demonstrado que a imunogenicidade foi mantida por pelo menos 1 mês após a segunda dose e foi evidente em participantes da Fase 2 com status de SARS-CoV-2 negativo e substancialmente mais impulsionada em participantes com SARS-CoV-2 positivo com evidência anterior de infecção por SARS-CoV-2.

Analisados em conjunto, os dados de eficácia e imunogenicidade sugerem que o regime de duas doses da vacina Comirnaty induz uma resposta imune forte e fornece proteção contra a COVID-19 em um espectro de indivíduos que representam grande parte da população de indivíduos de 16 anos até 85 anos de idade, entre aqueles que foram ou não expostos anteriormente ao SARS-CoV-2 e/ou entre aqueles em categorias de risco mais alto com base em idade, raça, etnia ou histórico médico.

#### **4.2 Perfil de segurança e riscos conhecidos**

O perfil de reatogenicidade observado na Fase 3 foi tipicamente leve a moderado, surgindo nos primeiros 1-3 dias após a administração. As reações tiveram curta duração. A reação local mais comumente mencionada foi dor no local da injeção. Os eventos sistêmicos mais comumente mencionados relatados na Fase 3 incluíram fadiga, cefaleia, dor muscular e nas articulações e calafrios. A frequência de qualquer evento sistêmico grave após a dose 1 foi  $\leq 0,9\%$ . Após a dose 2, eventos sistêmicos tiveram frequência <2% com exceção, após a dose 2, de fadiga (3,8%) e cefaleia (2,0%).

O perfil de EA dentre todos os participantes recrutados (N~44.000), na data de corte de segurança, refletia em sua maioria eventos de reatogenicidade com baixa incidência de eventos graves e/ou relacionados. A incidência de EAGs foi baixa e similar entre os grupos de vacina e placebo. Poucos participantes foram retirados do estudo devido a EAs. Poucos óbitos ocorreram de forma geral tanto no grupo da vacina quanto no de placebo, sem desequilíbrio. Análises de EAs de interesse clínico não sugeriram padrões claros de preocupações de segurança.

Na data de corte de segurança os casos relatados de COVID-19 considerados de acordo com o protocolo como graves incluíam 1 caso no grupo BNT162b2 e 9 casos no grupo placebo. Esses casos, divididos entre os grupos de estudo, não sugerem evidência de DEAV.

Entre os riscos identificados está a ocorrência de reações de hipersensibilidade e anafilaxia, com casos relatados com o uso da vacina em outros países.

#### **4.3 Incertezas**

##### *3.3.1 Eficácia e segurança em população pediátrica, gestantes e indivíduos imunossuprimidos*

A segurança e a efetividade da vacina Comirnaty em participantes <16 anos de idade não foram estabelecidas no momento do registro sanitário.

A experiência com a utilização da vacina Comirnaty em mulheres grávidas é limitada. Porém, 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.

Há dados limitados sobre a segurança e efetividade da vacina na população de indivíduos imunocomprometidos, podendo a eficácia de Comirnaty ser inferior nesses indivíduos, assim como também são limitados em pacientes com comorbidades (exemplo: DPOC, diabetes, doença neurológica crônica, distúrbios cardiovasculares). Foram incluídos na avaliação clínica 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, bem como participantes com infecção estável conhecida, como o vírus da imunodeficiência humana (HIV), vírus da hepatite C (HCV) ou vírus da hepatite B (HBV).

O uso da vacina em pacientes com doenças autoimunes e inflamatórias não foi avaliado de forma ampla.

##### *3.3.2 Administração concomitante com outras vacinas*

Não existem dados sobre a administração concomitante da vacina Comirnaty com outras vacinas.

##### *3.3.3 Eficácia contra infecção assintomática e transmissão do vírus SarsCov-2*

Não há evidências de que a vacina Comirnaty previna a infecção assintomática e transmissão do vírus SarsCov-2 de pessoa para pessoa.

##### *3.3.4 Eficácia contra Covid-19 grave*

Não foi possível concluir qual o grau de eficácia da vacina Comirnaty contra a Covid-19 grave.

##### *3.3.5 Eficácia contra infecção por variantes de interesse do vírus SarsCov-2*

A eficácia da vacina Comirnaty contra variantes de interesse do vírus SarsCov-2 não foi estabelecida até o momento de concessão do registro sanitário.

##### *3.3.6 Eficácia e segurança em longo prazo*

A eficácia e segurança da vacina Comirnaty em longo prazo não foram estabelecidas.

## 5 CONCLUSÕES

Apesar da incompletude de dados de desenvolvimento esperados para o registro de um produto biológico, devido ao desenvolvimento célere das vacinas contra Covid-19 e à necessidade de sua disponibilização de forma urgente à população e considerando também os dados apresentados até o momento sobre o produto em tela, pode-se concluir que, apesar da necessidade de complementação de dados de qualidade importantes, não se vislumbra um risco à saúde da população relacionado aos dados faltantes no momento que seja superior à não utilização da vacina.

Os dados clínicos apresentados demonstram que a vacina Comirnaty induz respostas imunes robustas e confere proteção contra a COVID-19 em indivíduos  $\geq 16$  anos de idade, com eficácia demonstrada de 95,0 % a partir de 7 dias após a Dose 2, conforme os dados clínicos apresentados, provenientes do estudo clínico pivotal.

Um perfil de segurança aceitável para a vacina pôde ser estabelecido. Os eventos adversos observados nos estudos clínicos refletem, em sua maioria, eventos relacionados à reatogenicidade e são em maioria leves, com baixa incidência de eventos graves. A vacina parece ser segura e bem tolerada dentre a população de segurança avaliada nos estudos clínicos e dentro de subgrupos demográficos.

De modo geral, considerando a totalidade da evidência apresentada pela empresa, os potenciais benefícios superam os potenciais riscos, conforme avaliado pelo perfil de segurança e a eficácia e imunogenicidade do BNT162b2 (30  $\mu$ g).

As conclusões da avaliação benefício/risco são favoráveis portanto, para a aprovação da Vacina Covid-19- Cominarty para a indicação de imunização ativa para evitar a COVID-19 causada pelo vírus SARS-CoV-2 em indivíduos  $\geq 16$  anos de idade.

Concluiu-se, assim, pela recomendação do registro da Vacina Covid-19- Cominarty da empresa Wyeth Farmacêutica Ltda, vinculando a sua publicação e manutenção ao cumprimento dos itens estabelecidos no termo de compromisso apresentado pela empresa, de acordo com a RDC nº 415/2020, e publicado no Diário Oficial da União (extrato de 25/02/2021; <https://www.in.gov.br/web/dou/-/extrato-de-compromisso-305207059>).

### 5.1 *Termo de compromisso*

Conforme previsão da RDC nº 415/2021, o registro sanitário da vacina Comirnaty foi concedido mediante aprovação de termo de compromisso, o qual é detalhado abaixo.

<b>Ordem de Realização</b>	<b>Descrição do item Conforme Ofício de Comunicação enviado pela Anvisa</b>	<b>Data em que o item estará disponível na empresa</b>	<b>Data do Cumprimento para a Anvisa</b>
1º.	A fim de completar a caracterização da substância ativa e do produto acabado, a Empresa deve fornecer dados adicionais.	julho/2021	31/agosto/2021
2º.	A fim de garantir qualidade consistente do produto, a Empresa deve fornecer informações adicionais para melhorar a estratégia de controle, incluindo as especificações da substância ativa e do produto acabado.	julho/2021	31/agosto/2021
3º.	Para confirmar a consistência do processo de fabricação do produto acabado, a Empresa deve fornecer dados adicionais de validação.	março/21	30/abril/2021
4º.	A fim de confirmar o perfil de pureza e garantir um controle de qualidade abrangente e consistência lote a lote ao longo do ciclo de vida do produto acabado, o titular da AIM deve fornecer informações adicionais sobre o processo sintético e a estratégia de controle para o excipiente ALC-0315.	julho/2021	31/agosto/2021
5º.	A fim de confirmar o perfil de pureza e garantir um controle de qualidade abrangente e consistência lote a lote ao longo do ciclo de vida do produto acabado, o titular da AIM deve fornecer informações adicionais sobre o processo sintético e a estratégia de controle do excipiente ALC-0159.	julho/2021	31/agosto/2021
6º.	A fim de confirmar a eficácia e segurança de Comirnaty, a Empresa deve apresentar o Relatório de Estudo Clínico final para o estudo C4591001, randomizado, controlado por placebo e observador cego.	dezembro/2023	31/janeiro/2024
7º.	Ofício nº 0707677211 recebido em 22/fev/2021: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Questionamentos de CMC, itens de a à n.</li> <li>• Questionamentos específicos sobre lipídeos, itens de a à bb.</li> </ul>	Respostas aos questionamentos:  12/março/2021	Respostas aos questionamentos:  15/março/2021

Ordem de Realização	Descrição do item Conforme Ofício de Comunicação enviado pela Anvisa	Data em que o item estará disponível na empresa	Data do Cumprimento para a Anvisa
	<ul style="list-style-type: none"> <li>Questionamentos de eficácia e segurança, itens de a à f.</li> </ul>		
8º.	<p>Ofício nº 0707677211 recebido em 22/fev/2021:</p> <p>Compromissos, itens de m à q, s à x, e bb são consistentes com os compromissos acordados com a EMA</p>	<p>Dados ref. aos compromissos:</p> <p>Um mês antes da submissão, conforme compromissos de 1 à 5</p>	<p>Dados ref. aos compromissos:</p> <p>Um mês após a submissão à EMA, conforme compromissos de 1 à 5</p>
9º.	<p>Ofício nº 0707677211 recebido em 22/fev/2021:</p> <p>Compromissos, itens r, y, z e aa</p>	<p>Respostas aos Compromissos:</p> <p>12/março/2021</p>	<p>Respostas aos Compromissos:</p> <p>15/março/2021</p>

## 6 PUBLICAÇÃO DA DECISÃO

A Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa) concedeu o registro sanitário MS nº 1.2110.0481 para a vacina Comirnaty por meio da RE nº. 813, de 23 de fevereiro de 2021, publicada no Diário Oficial da União nº 35-B, de 23 de fevereiro de 2021. A documentação apresentada atende à legislação vigente, Lei nº. 6.360/1976, Decreto nº. 8.077/2013, Lei nº. 9.787/1999, Resolução RDC nº. 55/2010, entre outras normativas relacionadas.

**Este parecer foi baseado nas informações submetidas e aprovadas no registro pela Anvisa. Utilize a [Consulta de Produto](#) para verificar informações atualizadas quanto às apresentações, embalagem, local de fabricação, prazo de validade e cuidados de conservação aprovados para o medicamento. A bula mais recente do produto pode ser acessada no [Bulário Eletrônico](#) da Anvisa.**