



Ministério da Saúde
Assessoria Especial de Assuntos Parlamentares e Federativos

OFÍCIO Nº 2068/2023/ASPAR/MS

Brasília, 19 de dezembro de 2023.

A Sua Excelência o Senhor
Deputado Federal Luciano Bivar
Primeiro-Secretário da Câmara dos Deputados

Referência: Requerimento de Informação nº 2738/2023

Assunto: Informações sobre a inclusão no Plano Nacional de Imunização (PNI) da vacina Covid-19 (Pfizer/BioNTech) para imunização ativa de crianças na faixa etária de 6 meses a 5 anos incompletos.

Senhor Primeiro-Secretário,

1. Cumprimentando-o cordialmente, em atenção ao Ofício nº 455/2023, proveniente da Primeira Secretaria da Câmara dos Deputados, referente ao **Requerimento de Informação nº 2738/2023**, de autoria da Deputada Federal Adriana Ventura - Novo/SP, por meio do qual são requisitadas informações sobre a inclusão no Plano Nacional de Imunização (PNI) da vacina Covid-19 (Pfizer/BioNTech) para imunização ativa de crianças na faixa etária de 6 meses a 5 anos incompletos, sirvo-me do presente para encaminhar as informações prestadas pelas áreas técnicas da Secretaria de Vigilância em Saúde e Ambiente, por meio da Nota Técnica Nº 292/2023-DPNI/SVSA/MS (0037470845).
2. Desse modo, no âmbito do Ministério da Saúde, essas foram as informações exaradas pelo corpo técnico sobre o assunto.
3. Sem mais para o momento, este Ministério permanece à disposição para eventuais esclarecimentos que se façam necessários.

Atenciosamente,

NÍSIA TRINDADE LIMA



Autenticado eletronicamente, após conferência com original.

<https://infoleg-autenticidade-assinatura.camara.br/> codArquivoTkn=2382407

Ofício 2068 (0038000729) SEI-2382407.171062/2023-21 / pg. 1

2382407



Documento assinado eletronicamente por **Nísia Verônica Trindade Lima, Ministra de Estado da Saúde**, em 22/12/2023, às 15:10, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no § 3º, do art. 4º, do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#); e art. 8º, da [Portaria nº 900 de 31 de Março de 2017](#).



A autenticidade deste documento pode ser conferida no site http://sei.saude.gov.br/sei/controlador_externo.php?acao=documento_conferir&id_orgao_acesso_externo=0, informando o código verificador **0038000429** e o código CRC **D4DD1A7C**.

Referência: Processo nº 25000.171062/2023-21

SEI nº 0038000429

Assessoria Especial de Assuntos Parlamentares e Federativos - ASPAR
Esplanada dos Ministérios, Bloco G - Bairro Zona Cívico-Administrativa, Brasília/DF, CEP 70058-900
Site - saude.gov.br



Autenticado eletronicamente, após conferência com original.

<https://infoleg-autenticidade-assinatura.camara.leg.br/200dArquivoTkn=2382407>

Orçamento 2023 (0038000429) SEI 25000.171062/2023-21 / pg. 2

2382407



Ministério da Saúde
Secretaria de Vigilância em Saúde e Ambiente
Coordenação de Demandas de Órgãos Externos de Vigilância em Saúde

DESPACHO

SVSA/COEX/SVSA/MS

Brasília, 27 de novembro de 2023.

À Assessoria Especial de Assuntos Parlamentares e Federativos (ASPAR/MS),

Assunto: **Requerimento de Informação nº 2738/2023.**

NUP/SEI Nº 25000.171062/2023-21

1. Trata-se do Despacho ASPAR ([0037289571](#)), que encaminha o Requerimento de Informação nº 2738/2023 ([0037269383](#)), de autoria da Deputada Federal Adriana Ventura - Novo/SP, por meio do qual requisita a Senhora Ministra de Estado da Saúde, Nísia Trindade Lima, informações **sobre a inclusão no Plano Nacional de Imunização (PNI) da vacina Covid-19 (Pfizer/BioNTech) para imunização ativa de crianças na faixa etária de 6 meses a 5 anos incompletos.**

2. A demanda foi direcionada ao Departamento de Imunização e Doenças Imunopreveníveis (DPNI/SVSA), que exarou a Nota Técnica Nº 292/2023-DPNI/SVSA/MS (0037470845), na qual informa:

"Todas as vacinas que integram o Calendário Nacional de Vacinação desta Pasta ministerial são indicadas pelo Programa Nacional de Imunizações, após robusta avaliação técnica, como ação importante e essenciais para reduzir a transmissibilidade e as formas graves das doenças imunopreveníveis no âmbito do conceito de saúde pública e, não, de obrigatoriedade."

3. Nesse sentido, ratifica-se as informações prestadas, de modo que estão em condições de serem submetidas à ASPAR.

4. Informamos ainda que o DPNI, sugeriu o encaminhamento para à Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Complexo da Saúde (SECTICS/MS), para análise e informações, no que couber.

5. Colocamo-nos à disposição para quaisquer esclarecimentos adicionais.

Atenciosamente,

ETHEL MACIEL

Secretaria de Vigilância em Saúde e Ambiente



Documento assinado eletronicamente por **Ethel Leonor Noia Maciel, Secretário(a) de Vigilância em Saúde e Ambiente**, em 19/12/2023, às

Autenticado eletronicamente, após conferência com original.

<https://infoleg-autenticidade-assinatura/camara-legislativa/2023-11-27/Teor=2382407>

Despacho COEX/SVSA 00373932210 SEI 25000.171062/2023-21 / pg. 3

2382407



15:10, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no § 3º, do art. 4º, do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#); e art. 8º, da [Portaria nº 900 de 31 de Março de 2017](#).



A autenticidade deste documento pode ser conferida no site http://sei.saude.gov.br/sei/controlador_externo.php?acao=documento_conferir&id_orgao_acesso_externo=0, informando o código verificador **0037532216** e o código CRC **B8574E2A**.

Referência: Processo nº 25000.171062/2023-21

SEI nº 0037532216



Autenticado eletronicamente, após conferência com original.

<https://infoleg-autenticidade-assinatura/camaralegispr/2024072382407.pdf> Teor=2382407

Despacho DCE/SVSA 0037532216 - SEI 25000.171062/2023-21 / pg. 4

2382407



Ministério da Saúde
Secretaria de Vigilância em Saúde e Ambiente
Departamento de Imunização e Doenças Imunopreveníveis

NOTA TÉCNICA Nº 292/2023-DPNI/SVSA/MS

1. ASSUNTO

1.1. Cuida-se do Requerimento de Informação nº 2738/2023 (0037269383), de autoria da Deputada Federal Adriana Ventura - Novo/SP, por meio do qual requisita a Senhora Ministra de Estado da Saúde, Nísia Trindade Lima, informações sobre a inclusão no Plano Nacional de Imunização (PNI) da vacina Covid-19 (Pfizer/BioNTech) para imunização ativa de crianças na faixa etária de 6 meses a 5 anos incompletos.

1.2. Neste sentido, requisita as seguintes informações:

a) A Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde (Conitec), em sua 13^a Reunião Extraordinária, realizada no dia 21 de dezembro de 2022, apresentou recomendação final favorável à incorporação no PNI da vacina Covid-19 (Pfizer/BioNTech) para imunização ativa de crianças na faixa etária de 6 meses a 5 anos incompletos. No entanto, em que pese a recomendação exarada, a Consulta Pública realizada (Consulta Pública Nº85/2022) demonstrou, conforme se observa no quadro abaixo, marcada divisão nas contribuições técnico-científicas sobre a pertinência da incorporação da vacina no PNI. Com base nas contribuições citadas, e considerando que a consulta pública é um subsídio importante para as recomendações do colegiado, não seria mais indicada uma posição mais conservadora do comitê, no sentido de coletar informações adicionais para o processo decisório – como não raramente é feito em outros casos?

b) A recomendação do CONITEC sobre a incorporação da vacina não é impositiva, podendo o Ministério da Saúde, de forma justificada, com base em outros critérios pertinentes ao caso concreto, decidir de forma contrária à recomendação. Considerando isso, ficou evidenciado na Consulta Pública Nº 85/2022 que parcela significativa das contribuições de experiência e opinião foram desfavoráveis à incorporação da vacina (conforme evidenciado no quadro apresentado na próxima página). Dentre as argumentações mais utilizadas para a discordância, conforme relatório2 apresentado na 13^a Reunião Extraordinária da CONITEC, estão a preocupação com efeitos colaterais e o entendimento de que "deve ser decisão exclusiva dos pais vacinar seus filhos".

Sobre o assunto, questionamos:

2.1 O Ministério da Saúde levou em conta em sua decisão3 sobre a incorporação da vacina ao PNI o fato de existirem leis – tal qual a Lei nº 14.601, de 19 de junho de 2023 – que tornam a vacina impositiva para grupos da sociedade que recebem benefícios sociais?

2.2 No âmbito da 13^a Reunião Extraordinária da CONITEC, conforme evidenciado no vídeo da reunião, foi levantado o ponto da preocupação das pessoas quanto à obrigatoriedade. Na reunião foi esclarecido que a preocupação das pessoas não teria fundamento, tendo em vista que a inclusão no PNI não gera obrigatoriedade – e sim oportunidades – para as pessoas. Considerando tal posicionamento é possível chegar à conclusão de



Autenticado eletronicamente, após conferência com original.

<https://infoleg-autenticidade-assinatura.camara.leg.br/codArquivoTeor/2382407> SEI25000.171062/2023-21 / pg. 5

2382407

que, se fossem levadas em consideração a existência de leis que indiretamente obrigassem grupos específicos a tomarem a referida vacina, a decisão do CONITEC teria sido diferente?

1.3. É o breve relatório.

2. ANÁLISE

2.1. O Programa Nacional de Imunizações no âmbito deste Ministério da Saúde, está inserido no Departamento de Imunização e Doenças Imunopreveníveis da Secretaria de Vigilância em Saúde e Ambiente, nos termos do art. 39 do Decreto nº 11.358, de 1º de janeiro de 2023, que aprova a nova Estrutura Regimental do MS.

2.2. Trata-se de um Programa coordenado pelo Ministério da Saúde, de forma compartilhada com as secretarias estaduais e municipais de saúde, normatizado pela Lei nº 6.259/1975 e regulamentado nos moldes do Decreto nº 78.231/1976. Caracteriza-se como uma política pública eficiente e eficaz, segue os princípios do Sistema Único de Saúde (SUS) de universalidade de acesso, integralidade da assistência, descentralização político-administrativa e equidade, no qual busca promover a melhoria dos indicadores de morbimortalidade da população brasileira, por meio da imunização da população.

2.3. Em atenção ao expediente em epígrafe, presta as seguintes informações:

a) A Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde (Conitec), em sua 13ª Reunião Extraordinária, realizada no dia 21 de dezembro de 2022, apresentou recomendação final favorável à incorporação no PNI da vacina Covid-19 (Pfizer/BioNTech) para imunização ativa de crianças na faixa etária de 6 meses a 5 anos incompletos. No entanto, em que pese a recomendação exarada, a Consulta Pública realizada (Consulta Pública Nº85/2022) demonstrou, conforme se observa no quadro abaixo, marcada divisão nas contribuições técnico-científicas sobre a pertinência da incorporação da vacina no PNI. Com base nas contribuições citadas, e considerando que a consulta pública é um subsídio importante para as recomendações do colegiado, não seria mais indicada uma posição mais conservadora do comitê, no sentido de coletar informações adicionais para o processo decisório – como não raramente é feito em outros casos?

Do questionário, é importante trazer à baila os motivos que ensejaram o pedido deste Programa Nacional de Vacinação para avaliação Vacina Comirnaty (Pfizer) na imunização de crianças de 6 meses até 4 anos de idade e posterior inserção da vacina no Calendário Nacional de Imunizações.

Inicialmente, o OFÍCIO Nº 201/2022/SEI/DIRE2/ANVISA (0029385505) comunicou à Secretaria de Vigilância em Saúde e Ambiente a aprovação do registro Comirnaty (Pfizer), referente ao assunto "*ampliação de uso da vacina para fins da imunização de crianças de 6 meses até 4 anos de idade*".

Nos termos da citada comunicação, a Anvisa prestou as seguintes informações "*a decisão pela aprovação foi tomada a partir de uma análise técnica de dados gerados de estudos clínicos conduzidos pelo laboratório, que indicaram a segurança e eficácia da vacina também para a faixa etária de 6 meses a 4 anos de idade. Para essa faixa etária a apresentação da vacina possui dosagem e composição diferentes daquelas já utilizadas para 5-11 anos ma de 12 anos*". Ainda, citou que a "*aprovação da ampliação de uso da*



vacina foi publicada no Diário Oficial da União nº 177-A, em edição extra, na data de 16/09/2022, por meio da Resolução RE nº 3.083 de 16 de setembro de 2022". E por fim, "que a vacina para crianças de 6 meses a 4 anos foi aprovada pelas autoridades do Canadá e dos Estados Unidos da América, conforme notícias disponíveis nos links a seguir: <https://www.canada.ca/en/health-canada/services/drugs-health-products/covid19-industry/drugs-vaccines-treatments/vaccines/pfizer-biontech.html> e <https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/coronavirus-covid-19-update-fda-authorizes-moderna-and-pfizer-biontech-covid-19-vaccines-children>".

Em atenção ao noticiado, à época, o Programa Nacional de Imunizações emitiu a NOTA TÉCNICA Nº 322/2022-CGPNI/DEIDT/SVS/MS (0029726604), que pugnou à Conitec/MS, que informa a avaliação para a introdução da Vacina Comirnaty (Pfizer) na imunização de crianças 6 meses até 4 anos de idade - artigo 19-Q, da Lei nº 8.080/1990.

O pedido foi formulado com base na Lei nº 8.080/1990, que em seu art. 19-Q, no qual estabelece que "*a incorporação, a exclusão ou a alteração de novos medicamentos, produtos e procedimentos, bem como a constituição ou alteração de protocolo clínico ou de diretriz terapêutica são atribuições do Ministério da Saúde (MS)*". E para cumprir tais atribuições, o MS é assessorado pela Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde (Conitec).

A análise da Comissão é baseada em evidências científicas, publicadas na literatura, sobre eficácia, acurácia, efetividade e segurança da tecnologia, bem como a avaliação econômica comparativa dos benefícios e dos custos em relação às tecnologias já incorporadas. A tecnologia em saúde deve necessariamente estar registrada na Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa) e, no caso de medicamentos, ter o preço regulado pela Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos (CMED).

Após solicitação do Programa Nacional de Imunizações, a Conitec/MS realizou a Consulta Pública nº 37 (0030612263) e o Relatório de Recomendação - CP (0030622931). Por fim, emitiu o Registro de Deliberação nº 794/2022, no qual "*recomenda a incorporação da vacina Covid-19 (Pfizer/BioNTech) para imunização ativa de crianças na faixa etária de 6 meses a 5 anos incompletos para a prevenção da Covid-19, condicionada ao preço do contrato do Ministério da Saúde vigente e à reavaliação da matéria após fixação de preço pela Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos (CMED), nos termos do Parecer nº 00916/2022/CONJUR-MS/CGU/AGU da Consultoria Jurídica Junto ao Ministério da Saúde (Conjur/MS), em até 12 meses da disponibilização*".

Nestes termos foi publicada a Portaria SCTIE n. 181/2022, que "*tornou pública a decisão de incorporação, no âmbito do Sistema Único de Saúde- SUS, da Vacina Covid-19 (Pfizer/BioNTech) para imunização ativa de crianças na faixa etária de 6 meses a 5 anos incompletos para a prevenção da Covid-19, condicionada ao preço do contrato do Ministério da Saúde vigente e à reavaliação da matéria após fixação de preço pela Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos (CMED), nos termos do Parecer nº 00916/2022/CONJUR-MS/CGU/AGU da Consultoria Jurídica Junto ao Ministério da Saúde (Conjur/MS), em até 12 meses da disponibilização*".

Considerando que a incorporação atendeu os ditames da Lei nº 8.080/90 e as questões epidemiológicas apresentadas na Nota Técnica nº 322/2022-CGPNI/DEIDT/SVS/MS (0029726604), o Ministério da Saúde passou a expandir a vacinação contra a Covid-19 para todas as crianças de 6 meses a

Autenticado eletronicamente, após conferência com original.



<https://infoleg-autenticidade-assinatura.camaralegis.br/>#codArquivoTeor=2382407

Nota Técnica 292 (00917/0845) SET2000.171062/2023-21 / pg. 7

2382407

menores de 5 anos de idade (4 anos, 11 meses e 29 dias) com o imunizante Pfizer-BioNTech.

No atual ano de 2023, é que o Programa Nacional de Imunizações decidiu pela inclusão da vacina COVID-19 no Calendário Nacional de Vacinação, que ocorrerá a partir de 2024. A recomendação visa priorizar não apenas as crianças de 6 meses a menores de 5 anos, mas, também, os grupos com maior risco de desenvolver as formas graves da doença, dos quais cito: idosos, imunocomprometidos, gestantes e puérperas, trabalhadores da saúde, pessoas com comorbidades, indígenas, ribeirinhos e quilombolas, pessoas vivendo em instituições de longa permanência e seus trabalhadores, pessoas com deficiência permanente, pessoas privadas de liberdade maiores de 18 anos, adolescentes e jovens cumprindo medidas socioeducativas, funcionários do sistema de privação de liberdade e pessoas em situação de rua. É importante ainda ressaltar, que a decisão de introdução da vacina COVID-19 no Calendário Nacional de Vacinação igualmente foi submetida à avaliação da Câmara Técnica de Assessoramento em Imunização da Covid-19 (CTAI), que aprovou a recomendação desta Pasta ministerial.

b) A recomendação do CONITEC sobre a incorporação da vacina não é impositiva, podendo o Ministério da Saúde, de forma justificada, com base em outros critérios pertinentes ao caso concreto, decidir de forma contrária à recomendação. Considerando isso, ficou evidenciado na Consulta Pública Nº 85/2022 que parcela significativa das contribuições de experiência e opinião foram desfavoráveis à incorporação da vacina (conforme evidenciado no quadro apresentado na próxima página). Dentre as argumentações mais utilizadas para a discordância, conforme relatório2 apresentado na 13ª Reunião Extraordinária da CONITEC, estão a preocupação com efeitos colaterais e o entendimento de que "deve ser decisão exclusiva dos pais vacinar seus filhos". Sobre o assunto, questionamos:

2.1 O Ministério da Saúde levou em conta em sua decisão sobre a incorporação da vacina ao PNI o fato de existirem leis – tal qual a Lei nº 14.601, de 19 de junho de 2023 – que tornam a vacina impositiva para grupos da sociedade que recebem benefícios sociais?

É importante ressaltar, que a incorporação de uma vacina no Sistema Único de Saúde é competência da Conitec/MS. Porém, a introdução de uma vacina incorporada no SUS no Calendário Nacional de Vacinação do Ministério da Saúde, trata-se de uma decisão técnica do Programa Nacional de Imunizações, em atenção a sua competência institucional.

Na decisão de inclusão da vacina COVID-19 no Calendário Nacional de Vacinação, o PNI avaliou a importância desta vacina para evitar infecções pelo SARS-CoV-2, hospitalizações, SRAG e óbitos, além de complicações como a SIM-P e condições pós-covid-19; ainda, considerou tratar-se de uma vacina segura e utilizada com êxito em diversos outros países, o que transmite maior proteção às crianças que frequentam berçários, escolas e ambientes externos. No mais, a vacinação auxilia na mitigação de formas graves de óbitos pela covid-19 e colabora potencialmente na redução da transmissibilidade da doença. Portanto, sem dúvida, a vacinação é a forma mais segura para eliminar uma doença viral e, eliminar ou diminuir os índices de pessoas doentes no País, além de evitar gastos superiores com o uso do Sistema Único de Saúde, por tratar-se de uma ação preventiva. Portanto, esta Pasta ministerial atendeu aos critérios legais e co-científicos para disponibilizar à população passível ao imunizante, o



Autenticado eletronicamente, após conferência com original.

<https://infoleg-autenticidade-assinatura.camara.leg.br/loca/ArquivoTeor/2382407> SEI25000.171062/2023-21 / pg. 8

2382407

acesso universal e gratuito, além de proporcionar que as medidas sejam implementadas pelos Estados, Distrito Federal e Municípios, respeitadas as respectivas esferas de competência.

A decisão não baseou-se na Lei nº 14.601, de 19 de junho de 2023, em que pese a vacinação abranger o "Programa Bolsa Família (PBF)" como uma "condicionante", uma vez que exige o cumprimento do Calendário Nacional de Vacinação e o acompanhamento do estado nutricional, para os beneficiários que tenham até 7 (sete) anos de idade incompletos; além da realização de pré-natal das gestantes. Porém, ao integrar as políticas públicas na assistência social, saúde e educação, o PBF acaba por fortalecer o acesso das famílias aos direitos básicos. Inclusive, na saúde, pois o monitoramento das condicionalidades do PBF são atribuições do Ministério da Saúde, que são compartilhadas com as demais esferas estaduais e municipais do Sistema Único de Saúde (SUS).

Portanto, a vacinação é uma prioridade do governo federal. Desde fevereiro de 2023, esta Pasta ministerial lançou o "Movimento Nacional pela Vacinação" que traz como objetivo primordial, a recuperação das coberturas vacinais no Brasil e a prevenção contra as doenças imunopreveníveis. E nesta seara, sem dúvida, a vacina COVID-19 é a principal medida de combate ao vírus e às formas graves da doença, o que reforça a decisão de sua inclusão no Calendário Nacional de Vacinação do Ministério da Saúde.

2.2 No âmbito da 13ª Reunião Extraordinária da CONITEC, conforme evidenciado no vídeo da reunião, foi levantado o ponto da preocupação das pessoas quanto à obrigatoriedade. Na reunião foi esclarecido que a preocupação das pessoas não teria fundamento, tendo em vista que a inclusão no PNI não gera obrigatoriedade – e sim oportunidades – para as pessoas. Considerando tal posicionamento é possível chegar à conclusão de que, se fossem levadas em consideração a existência de leis que indiretamente obrigassem grupos específicos a tomarem a referida vacina, a decisão do CONITEC teria sido diferente?

Do questionado é importante observar que o pedido de análise de incorporação da vacina COVID-19 (Pfizer/BioNTech) foi solicitado pelo Programa Nacional de Imunizações, em atenção as razões expostas na NOTA TÉCNICA Nº 322/2022-CGPNI/DEIDT/SVS/MS (0029726604).

A avaliação da Conitec/MS baseou-se na necessidade de incorporação de um medicamento eficaz para evitar as infecções pelo SARS-CoV-2, hospitalizações, SRAG e óbitos, além de complicações como a SIM-P e condições pós-covid-19. Ainda, para auxiliar na mitigação de formas graves de óbitos pela covid-19, uma vez que colabora potencialmente para a redução da transmissibilidade da doença, por se tratar de uma das mais importantes estratégias para o retorno e manutenção segura das atividades escolares presenciais.

O mesmo conceito técnico é utilizado pelo Programa Nacional de Imunizações para requerer a incorporação de qualquer vacina no Calendário Nacional de Imunizações.

Todas as vacinas que integram o Calendário Nacional de Vacinação desta Pasta ministerial são indicadas pelo Programa Nacional de Imunizações, após robusta avaliação técnica, como ação importante e essenciais para reduzir a transmissibilidade e as formas graves das doenças imunopreveníveis no âmbito do conceito de saúde pública e, não, de obrigatoriedade.



m, considerando que a grande parte das questões formuladas no Anexo

Autenticado eletronicamente, após conferência com original.

https://infoleg-autenticidade-assinatura.camara.leg.br/loca/ArquivoTeor/2382407 SET2000.171062/2023-21 / pg. 9

2382407

RIC - 2738/2023 apontam ações de competência da Conitec/MS, no que se refere à decisão de incorporação da vacina COVID-19 (Pfizer/BioNTech) no Sistema Único de Saúde, faz-se necessária a avaliação superior quanto a necessidade de envio dos autos à Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Complexo da Saúde (SECTICS/MS), em atenção ao Decreto nº 11.358 de 1º de janeiro de 2023, que aprova a Estrutura Regimental do Ministério da Saúde e, o artigo 19-Q, da Lei nº 8.080/1990.

3. CONCLUSÃO

3.1. ANTE O EXPOSTO, o Departamento de Imunização e Doenças Imunopreveníveis presta as informações que entende necessárias ao atendimento do expediente em comento.

3.2. Ressalta-se, ainda, a importância de avaliação superior quanto a necessidade de manifestação da Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Complexo da Saúde (SECTICS/MS), em atenção às competências dispostas no Decreto nº 11.358 de 1º de janeiro de 2023, que aprova a Estrutura Regimental do Ministério da Saúde e, do artigo 19-Q, da Lei nº 8.080/1990.

Documentos anexos:

Anexo_0037379422 - Ata da 13ª Reunião Extraordinária - Conitec.

Anexo_0037383360 - Nota Técnica nº 399/2022 - CGPNI/DEIDT/SVS - Recomendação da vacina COVID-19 Pfizer - BioNTech para crianças de 6 meses a 4 anos.

Anexo_0037475168 - Ofício 201/2022/SEI/DIRE2/ANVISA - Ampliação de uso para população pediátrica acima de 6 meses - vacina COVID-19 - Cominarty.

Atenciosamente,

EDER GATTI FERNANDES
Diretor
Departamento de Imunização e Doenças Imunopreveníveis



Documento assinado eletronicamente por **Eder Gatti Fernandes, Diretor(a) do Departamento de Imunização e Doenças Imunopreveníveis**, em 24/11/2023, às 18:40, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no § 3º, do art. 4º, do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#); e art. 8º, da [Portaria nº 900 de 31 de Março de 2017](#).



A autenticidade deste documento pode ser conferida no site http://sei.saude.gov.br/sei/controlador_externo.php?acao=documento_conferir&id_orgao_acesso_externo=0, informando o código verificador **0037470845** e o código CRC **EF785AD0**.

Referência: Processo nº 25000.171062/2023-21

SEI nº 0037470845

Departamento de Imunização e Doenças Imunopreveníveis - DPNI

TVN 701, Via W5 Norte Edifício PO700, 6º andar - Bairro Asa Norte, Brasília/DF, CEP 70719-040

Site - saude.gov.br



Autenticado eletronicamente, após conferência com original.

<https://infoleg-autenticidade-assinatura.camara.leg.br/food/ArquivoTecm-2382407>

Nota Técnica 202 (0037470845)

SEI 25000.171062/2023-21 / pg. 10

2382407

2382407



Autenticado eletronicamente, após conferência com original.

<https://infoleg-autenticidade-assinatura.camara.br/InfoArquivoTecm/2382407>

Nota Técnica 222 (005747/0845)

SET/2000.171062/2023-21 / pg. 11

Ata da 13ª Reunião Extraordinária da Conitec

21 de dezembro de 2022

Comitê de Medicamentos

Presentes: AMB, ANS, ANVISA, CFM, CNS, CONASEMS, CONASS, NATS, SAES, SAPS, SCTIE, SE, SESAI, SGTES e SVS

Esta reunião, que ocorreu em formato integralmente virtual, foi gravada em vídeo e está disponibilizada no sítio eletrônico da Comissão.

Apresentação das contribuições de consulta pública da vacina Covid-19 (Pfizer/BioNTech) para imunização ativa de crianças na faixa etária de 6 meses a 5 anos incompletos para a prevenção da Covid-19.

Título do tema: vacina Covid-19 (Pfizer/BioNTech) para imunização ativa de crianças na faixa etária de 6 meses a 5 anos incompletos para a prevenção da Covid-19.

Tecnologia: vacina Covid-19 (Pfizer/BioNTech).

Indicação: prevenção da Covid-19 em crianças na faixa etária de 6 meses a 5 anos incompletos.

Solicitação: incorporação.

Demandante: Programa Nacional de Imunizações (PNI) e Secretaria de Vigilância em Saúde (SVS/MS).

Recomendação preliminar da Conitec: os membros do Plenário presentes na 12ª Reunião Extraordinária da Conitec, no dia 29 de novembro de 2022, deliberaram por maioria simples que a matéria fosse disponibilizada em consulta pública com recomendação preliminar favorável à incorporação da vacina da Pfizer/BioNTech, para a imunização ativa de crianças na faixa etária de 6 meses a 5 anos incompletos, na prevenção da covid-19. Para tal decisão, considerou-se as evidências de eficácia, efetividade e segurança e o fato da covid-19 representar uma doença grave na população pediátrica, com letalidade mais elevada em países de média e baixa renda, bem como o fato da avaliação econômica estimar a tecnologia como custo-efetiva (cerca de 32 vezes abaixo do limiar para crianças de R\$ 105.000,00/AVG). A vacina, além de reduzir complicações e morte em crianças, protege familiares mais vulneráveis, como idosos, e potencialmente contribui para reduzir a circulação viral e interromper a pandemia. A matéria foi disponibilizada em consulta pública.

Consulta pública nº 85/2022, disponibilizada no período entre 06/12/2022 e 15/12/2022.



Autenticado eletronicamente, após conferência com original.

<https://infoleg-autenticao.dadosassintatura.camara.leg.br/?codArquivo=7002382407>

XO Ata da 13ª Reunião Extraordinária da Conitec (0037379422)

SEI 25000.171062/2023-21 / pg. 12

Apresentação: representante da fabricante da tecnologia, colaboradores do Núcleo de Avaliação de Tecnologias em Saúde do Instituto Nacional de Cardiologia (NATS-INC) e representante da demandante.

ATA: a apresentação foi iniciada com uma contextualização do tema pelo membro representante da Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde (SCTIE). A fabricante apresentou dados epidemiológicos para justificar a incorporação da tecnologia para a faixa etária de interesse, incluindo a alta taxa de letalidade, comparada a outros países. De acordo com a fabricante, tais dados justificam a incorporação para todas as crianças entre 6 meses e 4 anos e não apenas para aquelas com comorbidade. Resultados de estudos da fabricante também foram apresentados, indicando a segurança, tolerabilidade e eficácia da vacina para a faixa etária de interesse. A eficácia foi verificada também para a variante ômicron. Em relação aos eventos adversos, todos foram leves a moderados, não tendo sido identificados eventos adversos graves. Quanto aos dados de farmacovigilância, os eventos adversos foram majoritariamente não graves. Destes, grande parte foram relacionados a erros na administração e não à tecnologia. O membro do Conselho Federal de Medicina (CFM) destacou as limitações oriundas de se aprovar o medicamento sem o preço fixado junto à Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos (CMED) e sem a atualização no registro sanitário para variantes do SARS-CoV-2. A fabricante destacou que no contrato atual entre a empresa e o Ministério da Saúde há uma cláusula que obriga a fabricante a fornecer a versão mais atualizada da vacina pelo mesmo preço das apresentações já comercializadas. Também se discutiu que o custo da tecnologia usado para a avaliação econômica foi o preço do contrato vigente entre o Ministério da Saúde e a fabricante para o fornecimento da vacina Covid-19 para outras faixas-etárias. O NATS iniciou a apresentação das contribuições da consulta pública nº 85/2022. Inicialmente, um colaborador do NATS apresentou aos presentes um resumo do que foi apresentado durante a reunião de recomendação preliminar da Conitec, que incluiu a data de aprovação do produto na Anvisa, dados sobre eficácia da vacina contra infecção sintomática para a faixa etária de interesse (80,3%), confiabilidade no corpo de evidências (muito baixa) e resultados da avaliação econômica e de impacto orçamentário. Em relação à consulta pública, foram feitas 119 contribuições técnico-científicas e 427 contribuições de experiência e opinião. Entre as contribuições de experiência e opinião, 160 foram favoráveis à incorporação da tecnologia e 267 foram desfavoráveis à incorporação da tecnologia. Os argumentos que descreveram os motivos de concordância com a recomendação preliminar da Conitec foram, principalmente, a necessidade de vacinação contra a Covid-19 para todas as crianças brasileiras de 6 meses a 5 anos incompletos, uma vez que mortes podem ser evitadas com vacina segura e eficaz; e a alta taxa de letalidade infantil por Covid-19. Os motivos de discordância se concentravam, principalmente, no seguinte: poucos estudos, efeitos colaterais, doença já controlada, casos brandos e a alegação de que a vacina não evita a infecção e a transmissão do vírus. Entre os 33 anexos apresentados, foi descrito uma grande preocupação com eventos adversos, especialmente miocardite e pericardite. Os estudos científicos apresentados como anexos não eram específicos para a



Autenticado eletronicamente, após conferência com original.

<https://infoleg-autentico.dados.gov.br/codArquivo/Terpo-2382407>

XO Ata da 15ª Reunião Extraordinária / Conitec (0037379422)

SEI 25000.171062/2023-21 / pg. 13

população de interesse. O colaborador do NATS relembrou a discussão da reunião de recomendação preliminar, na qual se discutiu que miocardite e pericardite são considerados eventos adversos raros para crianças de 6 meses a 4 anos. Entre as contribuições técnico-científicas, 63 foram favoráveis à incorporação da tecnologia e 56 foram desfavoráveis à incorporação da tecnologia. Entre as contribuições que discordaram da recomendação preliminar da Conitec, os participantes justificaram o seguinte: que a morbimortalidade por Covid-19 não supera a possibilidade dos efeitos adversos da vacina; que o foco dos programas de saúde deveria ser a redução de doenças crônicas não transmissíveis e não o vírus; e que deve ser decisão exclusiva dos pais vacinar seus filhos. O apresentador destacou que o tema avaliado tratava da incorporação da vacina no SUS e não da sua obrigatoriedade. Entre os argumentos das contribuições que concordaram com a recomendação preliminar da Conitec estavam: o fato de que o percentual de mortes e hospitalizações de bebês até 1 ano de idade por Covid-19 é o maior no momento, juntamente com o percentual para idosos; que vacinar é mais barato que tratar a doença; que a letalidade para a faixa etária de interesse é maior que para as demais doenças imunopreveníveis; e que o perfil de segurança é excelente. O colaborador do NATS apresentou dados do impacto orçamentário, uma vez que o CFM e a fabricante consideraram que havia um erro em uma das tabelas do relatório, que mostrava a população em número igual para 1, 2, 3 e 4 anos. O apresentador justificou que a fonte usada, uma tabela do IBGE, trazia um extrato populacional entre 0 e 4 anos e, portanto, o grupo elaborador dividiu a população pelas idades, de forma igual. Diante dos questionamentos, o NATS refez os cálculos, usando outra tabela do IBGE, com os dados estratificados por idade. Com essa alteração, houve um acréscimo no cálculo de impacto orçamentário de aproximadamente 1 milhão de reais por ano. O apresentador também esclareceu a estimativa do grupo elaborador de que 50% da população não vacinaria seus filhos contra Covid-19, percentual questionado pelo membro do CFM. Os dados usados para essa estimativa foram baseados nos percentuais de vacinação contra Covid-19 de outras faixas populacionais e de outras vacinas que fazem parte do PNI. O apresentador também esclareceu que a estimativa de eficácia da vacina (96,7%) usada no modelo econômico, questionada e indicada pelo CFM como eficácia para evitar morte, tratava-se da eficácia para evitar internação e foi mantida, visto que foi retirada de um ensaio clínico randomizado. A população do estudo, no entanto, era composta por participantes maiores de 12 anos, uma vez que não foram identificados resultados para a faixa etária de interesse. Outros questionamentos relacionados ao relatório foram discutidos e alterados pelo grupo elaborador, quando pertinente. Parte dos questionamentos feitos pelo CFM não foram discutidos pelo grupo elaborador, uma vez que os pareceristas consideraram não ser de sua responsabilidade respondê-los. O membro da Secretaria-Executiva sugeriu que o tema seja revisitado quando pertinente, independentemente da decisão do plenário. O representante do PNI esclareceu ao CFM que o esquema vacinal para a faixa etária de interesse deve ser de 3 doses, com um intervalo de 4 semanas entre a primeira e a segunda dose e de 8 semanas entre a segunda e a terceira dose. Em relação ao percentual de crianças vacinadas para Covid-19, o PNI esclarece que entre 3 e 4 anos 18% das crianças foram vacinadas com a dose 1 e 7% com a dose 2. Na faixa etária de 5



Autenticado eletronicamente, após conferência com original.

<https://infoleg-autenticidade-assinatura.camara.leg.br/?codArquivo=7002382407>

XO

Ata da 15ª Reunião Extraordinária / Conitec (0037379422)

SEI 25000.171062/2023-21 / pg. 14

a 11 anos, 70% das crianças foram vacinadas com a dose 1 e 50,6% fizeram a dose 2. A colaboradora do NATS respondeu ao questionamento do membro do CFM sobre a proteção de idosos e pessoas imunodeprimidas por meio da vacinação de crianças, afirmando que a partir da redução da infecção sintomática haverá redução da infecção entre os familiares. O membro do Conselho Nacional de Secretários de Saúde (CONASS) destacou a necessidade de rever a forma com que o relatório apresenta as incertezas em relação aos resultados de eficácia e segurança, de forma que o texto não prejudique a interpretação dos resultados. Outros membros do plenário reafirmaram essa preocupação. O NATS propôs descrever no relatório que as evidências são suficientes para a tomada de decisão, o que foi aprovado. O membro do Conselho Nacional de Secretarias Municipais de Saúde (CONASEMS) questionou o PNI sobre a aquisição da vacina CoronaVac para a população de 3 a 4 anos. A representante do PNI informou que o aditivo do contrato entre o Ministério da Saúde e a fabricante da CoronaVac prevê a possibilidade de completar o esquema de vacinação para crianças entre 3 e 4 anos, enquanto o contrato da Pfizer permite adquirir o quantitativo de vacinas necessário para a vacinação das crianças. Para o próximo ano, um novo contrato para a aquisição da CoronaVac dependerá do seu registro definitivo na Anvisa. O membro do CONASS declarou conflito de interesse indireto com a matéria devido ao filho de 10 meses, que poderá ser beneficiado pela tecnologia em caso de incorporação. Os demais membros presentes declararam não ter conflitos de interesse com a matéria.

Recomendação final: os membros do plenário, presentes na 13ª Reunião extraordinária, realizada no dia 21 de dezembro de 2022, deliberaram, por maioria simples, recomendar a incorporação da vacina Covid-19 (Pfizer/BioNTech) para imunização ativa de crianças na faixa etária de 6 meses a 5 anos incompletos para a prevenção da Covid-19 no SUS, condicionada ao preço do contrato do Ministério da Saúde vigente e à reavaliação da matéria após fixação do preço pela Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos (CMED), nos termos do Parecer nº 00916/2022/CONJUR-MS/CGU/AGU da Consultoria Jurídica junto ao Ministério da Saúde (Conjur/MS), em até 12 meses da disponibilização. Foi assinado o registro de deliberação nº 794/2022.

NOME	INSTITUIÇÃO
Alcindo Cerci Neto	CFM
Ana Cristina Marques Martins	ANS
Claudiosvam Martins Alves de Sousa	ANVISA
Eduardo David Gomes de Sousa	SAES/MS
Elton da Silva Chaves	CONASEMS
Fernando Sabiá Tallo	AMB
Gustavo Wissmann Neto	SVS/MS



Autenticado eletronicamente, após conferência com original.

<https://infoleg-autentico.dadosassintatura.camara.leg.br/?codArquivo=70023882407>

XO Ata da 13ª Reunião Extraordinária / Conitec (0037379422)

SEI 25000.171062/2023-21 / pg. 15

Heber Dobis Bernarde	CONASS
Iacинete Pamplona da Cruz	SESAI/MS
Irineu Francisco Delfino Silva	AMB
José Eduardo Lutaif Dolci	AMB
Julia Simões Correa Galendi	NATS
Júlio Cesar Vieira Braga	CFM
Luciana Costa Xavier	SE/MS
Luis Cláudio Lemos Correia	CONASS
Maria Cristina Sette de Lima	CONASEMS
Michelle Cassemiro de Freitas	SE/MS
Natália Aurélio Vieria	SE/MS
Nelson Augusto Mussolini	CNS
Rachel Riera	NATS
Vania Cristina Canuto Santos	SCTIE/MS
Vinícius Nunes Azevedo	SGTES/MS
Walter Palis Ventura	SAPS/MS



Autenticado eletronicamente, após conferência com original.

<https://infoleg-autenticidade-assinatura.camara.leg.br/?codArquivo=Terceiro%20%202382407>

XO Ata da 15ª Reunião Extraordinária - Conitec (0037379422)

SEI 25000.171062/2023-21 / pg. 16



Ministério da Saúde
Secretaria de Vigilância em Saúde
Departamento de Imunização e Doenças Transmissíveis
Coordenação-Geral do Programa Nacional de Imunizações

NOTA TÉCNICA Nº 399/2022-CGPNI/DEIDT/SVS/MS

ASSUNTO

Recomendação da vacina COVID-19 Pfizer-BioNTech para crianças de 6 meses a 4 anos de idade (4 anos, 11 meses e 29 dias).

ANÁLISE

A covid-19 foi identificada no mundo em dezembro de 2019 e a doença adquiriu o estado de pandemia em março de 2020. O Brasil notificou o primeiro caso em 26 de fevereiro de 2020. Até o dia 15/12/2022 foram registrados 35.751.411 casos confirmados de covid-19 no Brasil.

No Brasil, entre 2020 e 2022 até a Semana Epidemiológica (SE) 48, foram notificados 3.371.749 casos de Síndrome Respiratória Aguda Grave (SRAG) hospitalizados, sendo 1.167.321 – em 2020, com 59,9% confirmados para covid-19; 1.711.418 de caso em 2021, com 70,7% confirmados para covid-19. Já em 2022, até a SE 48, foram registrados 493.010 casos de SRAG, destes 42,4% por covid-19.

Entre crianças e adolescentes de até 19 anos, foram notificados 56.033 casos de SRAG por covid-19, correspondendo a 2,6% do total de casos de SRAG por covid-19 (Tabela 1).

De maneira geral, sabe-se, que o risco de casos graves pela covid-19 diminui conforme a redução da faixa etária, no entanto, o risco de agravamento, aumenta em crianças menores de 2 anos de idade, notando-se que esta população teve a incidência de SRAG pela covid-19 e a taxa de mortalidade pela doença superiores a população de 5 a 19 anos de idade.

Desde o início da pandemia, até o presente momento já foram confirmados 1.120 óbitos por covid-19 em crianças menores de 1 ano de idade, e cerca de 16.317 mil internações de SRAG decorrentes da covid-19. Para as crianças de 1 a 4 anos, foram notificados 15.000 casos de SRAG por covid-19 e 535 óbitos. Essas informações mostram que essa população tem um risco comparativamente menor do que os indivíduos adultos. No entanto, apresentam um importante número de casos e óbitos por covid-19, e esses números não são diferentes para a população de 5 a 9 anos de idade (Tabela 1).

Dentre os óbitos de SRAG por covid-19, em crianças e adolescentes, 59% apresentaram uma ou mais comorbidade e ou fatores de risco. No que diz respeito aos casos e óbitos de covid-19 e comorbidades em crianças menores de 1 ano de idade, as mais referidas foram: cardiopatia, doença neurológica, pneumopatias e doenças imunossupressoras. É importante ressaltar que um mesmo paciente pode ter uma ou mais comorbidades referidas (Tabela 2).

Tabela 1 – Distribuição dos casos e óbitos de Síndrome Respiratória Aguda Grave em crianças e adolescentes, segundo faixa etária. Brasil, 2020 a 2022 até a Semana Epidemiológica 48.



Autenticado eletronicamente, após conferência com original.

<https://infoteq.autenticidadedesassinatura.camaralegis.br/codArquivoTeor/2382407>

Nota Técnica N° 399/2022 - CGPNI/DEIDT/SVS (0637383360)

SEI 25000.171062/2023-21 / pg. 17

2382407

Faixa etária	Casos de SRAG por covid-19	Inc. de SRAG por covid-19 (/100 mil hab.)	Óbitos de SRAG por covid-19	Mort. de SRAG por covid-19 (/100 mil hab.)
<1 ano	16.317	608,7	1.120	41,8
1 a 4 anos	15.000	136,3	535	4,9
5 a 9 anos	7.468	51,4	336	2,3
10 a 14 anos	5.971	38,4	419	2,7
15 a 19 anos	11.277	67,8	1.099	6,6
Total	56.033	92,8	3.509	5,8

Fonte: SIVEP-Gripe, acesso em 12/12/2022, dados sujeitos à alterações.

Tabela 2 – Distribuição dos casos e óbitos de Síndrome Respiratória Aguda Grave por covid-19 em crianças e adolescentes, segundo comorbidades. Brasil, 2020 a 2022 até a Semana Epidemiológica 48.

SRAG por covid-19	SRAG por covid-19												TOTAL (crianças e adolescentes)											
	<1 ano		1 a 4 anos		5 a 9 anos		10 a 14 anos		15 a 19 anos															
	Casos	Óbitos	Casos	Óbitos	Casos	Óbitos	Casos	Óbitos	Casos	Óbitos	Casos	Óbitos	Casos	Óbitos										
Total faixa etária	16.317	1120	15.000	535	7.468	336	5.971	419	11.277	1.099	56.033	3.509												
Uma ou mais comorbidade	3.358	21%	544	49%	3.941	26%	296	55%	3.005	40%	240	71%	2.583	43%	273	65%	4.810	43%	715	65%	17.697	32%	2.068	59%
Cardiopatia Crônica	753	22%	182	33%	354	9%	44	15%	159	5%	25	10%	151	6%	29	11%	333	7%	75	10%	1.750	10%	355	17%
Pneumopatia Crônica	235	7%	35	6%	286	7%	28	9%	180	6%	21	9%	109	4%	9	3%	157	3%	28	4%	967	5%	121	6%
Imunossuprimidos	139	4%	31	6%	317	8%	37	13%	280	9%	42	18%	276	11%	47	17%	399	8%	104	15%	1.411	8%	261	13%
Doença Renal Crônica	54	2%	17	3%	105	3%	10	3%	116	4%	17	7%	127	5%	18	7%	190	4%	47	7%	592	3%	109	5%
Doença Neurológica Crônica	356	11%	69	13%	832	21%	109	37%	626	21%	81	34%	478	19%	81	30%	550	11%	117	16%	2.842	16%	457	22%
Doença Hepática Crônica	39	1%	15	3%	40	1%	10	3%	30	1%	0	0%	37	1%	9	3%	63	1%	15	2%	209	1%	49	2%
Síndrome de Down	248	7%	61	11%	165	4%	27	9%	80	3%	10	4%	89	3%	9	3%	164	3%	44	6%	746	4%	151	7%
Diabetes	138	4%	34	6%	64	2%	3	1%	103	3%	3	1%	207	8%	10	4%	420	9%	63	9%	932	5%	113	5%
Obesidade	42	1%	6	1%	48	1%	7	2%	97	3%	15	6%	230	9%	24	9%	711	15%	120	17%	1.128	6%	172	8%

Fonte: SIVEP-Gripe, acesso em 12/12/2022, dados sujeitos à alterações.

Em 2022, até a SE 48, foram notificados 19.191 casos de SRAG por covid-19 em crianças e adolescentes, com destaque para os menores de 1 ano e 1 a 4 anos de idades desde o inicio do ano epidemiológico, com maior predomínio entre janeiro a fevereiro, maio a julho e uma tendência de aumento a partir da SE 41 (09 de outubro) (Figura 1).

Figura 1. Distribuição dos casos de síndrome respiratória aguda grave por covid-19 em crianças e adolescente, segundo semana epidemiológica (SE) primeiros sintomas e faixa etária. Brasil, 2022, SE de 48.

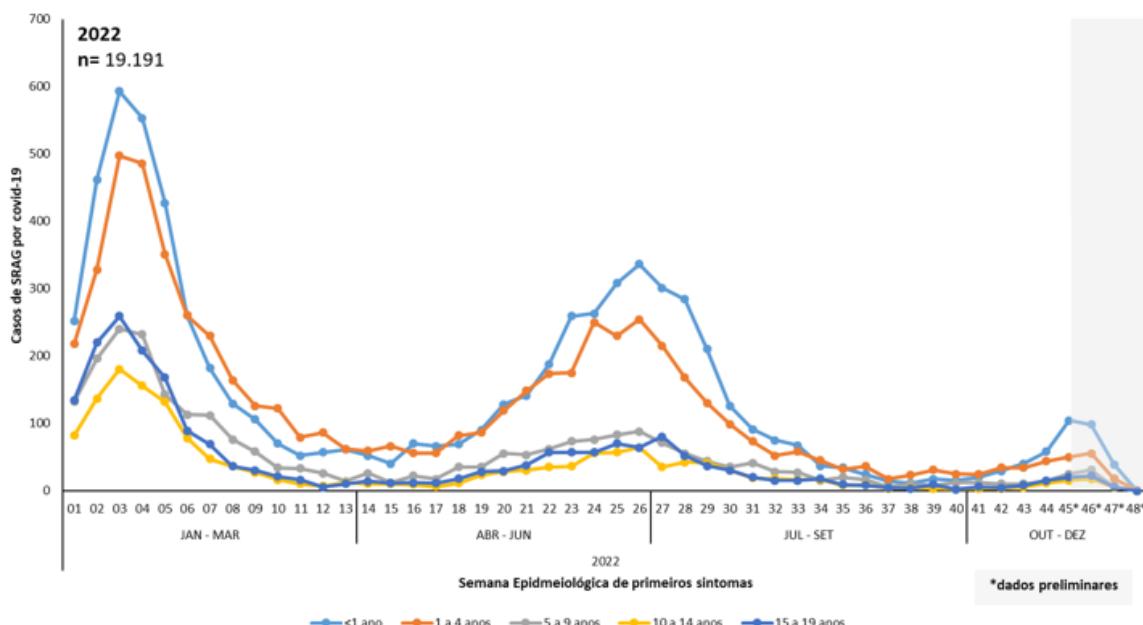


Autenticado eletronicamente, após conferência com original.

<https://infotele.infra.mcti.gov.br/cpca/ArquivoTeor/2382407>

Nota Técnica N° 355/2022 - CPTI/MCTI/DEIDI/CVS (0657383360)

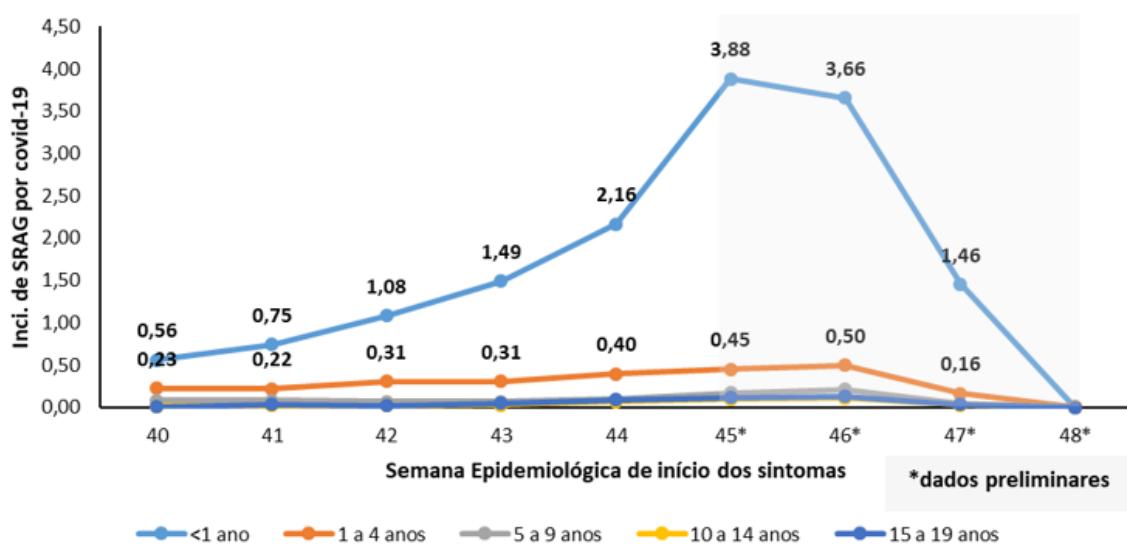
SEI 25000.171062/2023-21 / pg. 18



Fonte: SIVEP-Gripe, acesso em 12/12/2022, dados sujeitos à alterações.

Entre as semanas epidemiológicas 40 e 48, a incidência de SRAG por covid-19 na população menor de 1 anos vem sendo superior ao observado na população de 5 a 19 anos. É importante ressaltar que a redução do número de registros, a partir da SE 45 de 2022, está, possivelmente, atrelada ao intervalo entre o tempo de identificação, investigação e diagnóstico do caso e à digitação da ficha no sistema de informação, o que torna os dados preliminares, e, assim, sujeitos a alterações (Figura 2).

Figura 2. Incidência de síndrome respiratória aguda grave por covid-19 em crianças e adolescentes, segundo semana epidemiológica (SE) e primeiros sintomas e faixa etária. Brasil, 2022, SE de 40 a 48.



Fonte: SIVEP-Gripe, acesso em 12/12/2022, dados sujeitos à alterações.

VACINAS COVID-19 E CRIANÇAS

O FDA (*Federal Drug Administration*) autorizou o uso emergencial da vacina Pfizer-BioNTech para crianças de 6 meses a 4 anos de idade com base na revisão de dados de segurança e eficácia de um estudo de Fase 1/2/3. Este estudo



Autenticado eletronicamente, após conferência com original.

<https://infotele-autenticidadeassinatura.camaralegis.br/codArqivoTeor/2382407>

Nota Técnica N° 355/2022 - CEFET/DEDT/CVTS (0657383360)

SEI 25000.171062/2023-21 / pg. 19

envolveu 1.776 participantes de 6 a 23 meses de idade, dos quais 1.178 participantes receberam pelo menos uma dose da vacina Pfizer (contendo 3 mcg de mRNA) e 598 participantes receberam pelo menos uma dose de placebo; além disso, o estudo avaliou 2.750 participantes de 2 a 4 anos de idade, dos quais 1.835 receberam pelo menos uma dose da vacina (3 mcg mRNA) e 915 participantes receberam pelo menos uma dose de placebo na Fase 2/3. Na análise do estudo (Fase 2/3), até a data de 29 de abril de 2022, 570 participantes de 6 a 23 meses de idade receberam 3 doses [386 vacina Pfizer e 184 placebo] e 886 participantes de 2 a 4 anos de idade receberam uma série primária de 3 doses [Vacina Pfizer BioNTech COVID-19 606; 280 placebo]. A duração média do acompanhamento após a terceira dose foi de 2,1 meses para cada faixa etária. As análises do estudo confirmam que para ambas as faixas etárias, 6 a 23 meses de idade e 2 até 4 anos de idade, os critérios de *immunobridging* (dados comparados com participantes de 16 a 25 anos) foram atendidos tanto para a média dos títulos geométricos de anticorpos como para taxas de soro- resposta após a vacinação. Em adição aos resultados descritos foi demonstrado que a eficácia da vacina Pfizer (três doses) para esta população foi de 80,3% na prevenção de infecção pela variante ômicron, que continua sendo a variante dominante nos EUA e outros países.

Em 14 de setembro de 2022, o CDC registrou 1,3 milhão de crianças dos EUA com idades entre 6 meses e 4 anos que receberam pelo menos uma dose da vacina COVID-19, representando 8% das crianças de 6 meses a 4 anos.

SEGURANÇA DA VACINA COVID-19 PFIZER - BIONTECH

Do ponto de vista da segurança a vacina foi bem tolerada nos ensaios clínicos de fase 1, 2 e 3 na população de 6 meses a 4 anos de idade. As reações adversas mais frequentemente reportadas foram dor, edema e calor no local da aplicação e sintomas sistêmicos leves como irritabilidade, tontura, perda de apetite e febre. Estes sintomas foram reportados no geral nos 2 primeiros dias após a vacinação e com resolução em 1 a 2 dias (1,2).

Com relação aos eventos supostamente atribuíveis a vacinação ou imunização (ESAVI) graves, as taxas de ocorrência foram similares entre o grupo de indivíduos vacinados e aqueles que receberam placebo (1,4% e 2,3% respectivamente para crianças de 6 meses a 1 ano e 0,7% e 0,9% respectivamente para crianças de 2 a 4 anos). A maioria dos ESAVIs graves reportados foram infecções respiratórias ou gastrointestinais típicas da infância. Apenas 2 ESAVIs graves ocorridos em um único indivíduo (febre e dor nas extremidades) que necessitou de hospitalização foram considerados como possivelmente relacionados a vacinação. De maneira geral não foram observadas preocupações significativas do ponto de vista da segurança (1,2).

Com relação aos dados de segurança desta vacina nas demais faixas etárias, após o uso em larga escala na população foi observado um risco levemente aumentado de ocorrência de casos de miocardite e pericardite em adolescentes do sexo masculino após a segunda dose da vacina. Ressalta-se que estes eventos são muito raros e que evoluíram em sua grande maioria para cura sem sequelas. Ainda, o mesmo risco aumentado ainda não foi observado para faixa etária de 5 a 11 anos de idade, sendo indícios indiretos de menor risco de ocorrência destes eventos na população pediátrica (1,2).

Até o presente momento não foram observados casos de miocardite em 7.804 crianças de 6 meses a 5 anos de idade vacinadas com vacinas de mRNA (Moderna e Pfizer) em ensaios clínicos (1,2).

APROVAÇÃO DAS VACINAS PARA CRIANÇAS PELA AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA

Em relação à vacinação de crianças no Brasil, a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa) aprovou em 15 de dezembro de 2021 a ampliação do uso da vacina COVID-19 Pfizer/Comirnaty para aplicação em crianças de 5 a 11 anos de idade. No dia 17 de janeiro de 2022, o Ministério da Saúde incluiu a vacina Pfizer pediátrica para esta faixa etária (Nota técnica Nº 2/2022-SECOVID/GAB/SECOVID/MS) e no dia 20 de janeiro de 2022 a vacina CoronaVac recebeu aprovação da agência regulatória para a ampliação da faixa etária de 6 a 17 anos de idade, em não imunocomprometidos, no esquema de duas doses com intervalo de 28 dias. No dia 14 de julho de 2022, a Agência emitiu parecer favorável e aprovou a ampliação da vacina CoronaVac para crianças de 3 a 5 anos de idade.

No dia 16/09/2022, o órgão autorizou a ampliação de uso da vacina Pfizer para imunização contra Covid-19 em crianças entre 6 meses e 4 anos de idade. Para esta avaliação, a Agência contou com a consulta e o acompanhamento de um grupo de especialistas, que teve acesso aos dados dos estudos e resultados apresentados pelo laboratório. As informações avaliadas indicam que a vacina é segura e eficaz também para crianças entre 6 meses e 4 anos de idade.

O esquema de vacinação proposto pelo fabricante é uma série primária de três doses em que as duas doses iniciais são administradas com três semanas de intervalo, seguidas por uma terceira dose administrada pelo menos oito semanas após a segunda dose para esta faixa etária.



Autenticado eletronicamente, após conferência com original.

<https://infotele-autenticidadeassinatura.camaralegis.br/codArquivo?codArq=10703873360>

SEI 25000.171062/2023-21 / pg. 20

A Coordenação Geral do Programa Nacional de Imunização, tendo em vista questões operacionais da vacinação, recomenda que o esquema primário seja composto de três doses em que as duas doses iniciais devem ser administradas com quatro semanas de intervalo, seguidas por uma terceira dose administrada pelo menos oito semanas após a segunda dose para esta faixa etária.

Importante destacar que as vacinas COVID-19 do fabricante Pfizer são diferentes e apresentadas para diferentes faixas etárias, conforme figura abaixo. Destaca-se que a vacina utilizada para as crianças entre 6 meses e 4 anos de idade é a vacina da tampa vinho (Figura 2).

Figura 2 - Apresentação da vacina Comirnaty (covid-19) Pfizer.

Formulação	12 anos ou mais, diluir para usar	5 a 11 anos (ou seja, 5 a menos de 12 anos de idade), diluir para usar	6 meses a 4 anos (ou seja, 6 meses a menos de 5 anos de idade), diluir para usar
Frasco	Frasco multidose	Frasco multidose	Frasco multidose
Cor da tampa do frasco			
Dosagem	30 mcg	10 mcg	3 mcg
Doses por frasco	6 doses por frasco (após a diluição)	10 doses por frasco (após a diluição)	10 doses por frasco (após a diluição)
Diluição	Diluição necessária	Diluição necessária	Diluição necessária
Volume (antes da diluição)	0,45 ml	1,3 ml	0,4 ml
Quantidade de diluente necessária por frasco	1,8 ml	1,3 ml	2,2 ml
Volume de aplicação por dose (pós diluição)	0,3 ml	0,2 ml	0,2 ml
Tempo de armazenamento em freezer de Ultra Baixa Temperatura - ULTF (de -90 °C a -60 °C)	15 meses (prazo de validade)	12 meses (prazo de validade)	12 meses (prazo de validade)
Tempo de armazenamento em freezer (de -25 °C a -15 °C)	2 semanas dentro do prazo de validade de 12 meses	NÃO ARMAZENAR	NÃO ARMAZENAR
Tempo de armazenamento em refrigerador (de 2 °C a 8 °C)	1 mês	10 semanas	10 semanas
Após a primeira aplicação ou diluição (de 2 °C a 25 °C)	Descartar 6 horas após a diluição	Descartar 12 horas após a diluição	Descartar 12 horas após a diluição
Tamanho da embalagem	195 frascos	10 frascos	10 frascos

Referência:
[bula do produto <https://www.pfizer.com.br/bulas/comirnaty>](https://www.pfizer.com.br/bulas/comirnaty)

RECOMENDAÇÕES

Considerando que a vacinação de crianças de 6 meses a 4 anos contra a covid-19 poderá evitar infecções pelo SARS-CoV-2, hospitalizações, SRAG e óbitos, além de complicações como a SIM-P e condições pós-covid-19;

Considerando a eficácia demonstrada pela vacina COVID-19 Pfizer-BioNTech nos estudos que envolveram crianças de 6 meses a 4 anos;

Considerando a segurança apresentada pela vacina COVID-19 Pfizer-BioNTech em crianças nos diversos países onde vem sendo utilizada;

Considerando que a ampliação da vacinação para esta faixa etária possibilitará maior segurança aos pais cujas crianças frequentam berçários, escolas e ambientes externos;

Considerando que a agência regulatória - Anvisa emitiu parecer favorável e aprovou a ampliação para uso da vacina em crianças de 6 meses a 4 anos de idade e;

A Coordenação Geral do Programa Nacional de Imunizações recomenda **a vacinação de todas as crianças de 6 meses a 4 anos de idade (4 anos, 11 meses e 29 dias)** com o imunizante Pfizer-BioNTech.

SOBRE A OPERACIONALIZAÇÃO DA VACINA

Considerando a operacionalização da vacinação nas unidades de saúde e os processos de aquisição e distribuição de vacinas para o público das crianças de 6 meses a 4 anos de idade (4 anos, 11 meses e 29 dias), a recomendação é que a ampliação da vacinação para esse público-alvo aconteça de forma escalonada, de acordo com o que segue abaixo:



Autenticado eletronicamente, após conferência com original.

<https://infoteq.autenticidadedesassinatura.camaralegis.br/PopUp/PopUp.aspx?ID=2382407>

Nota Técnica N° 005/2022 - CPTM/DEDT/CVS (005/383360)

SEI 25000.171062/2023-21 / pg. 21

1) Crianças com comorbidades

2) Crianças sem comorbidades:

2.1) de 6 meses a menores de 1 ano de idade

2.2) de 1 ano a 2 anos de idade

2.3) 3 anos de idade

2.4) 4 anos de idade

Considerando o quantitativo de vacinas existentes, recomenda-se que todos os esforços sejam emvidados para que seja garantida inicialmente a vacinação de crianças com comorbidades e a inclusão paulatina dos demais grupos etários, de acordo com a disponibilidade de vacinas nos estados, Distrito Federal e municípios, e que a vacinação vá avançando à medida que houver disponibilização de vacinas pelo Ministério da Saúde.

A vacina recomendada é do fabricante Pfizer-BioNTech, com o esquema de vacinação primário de três doses, em que as duas doses iniciais devem ser administradas com quatro semanas de intervalo, seguidas por uma terceira dose administrada pelo menos oito semanas após a segunda dose para esta faixa etária.

Considerando que a administração concomitante de vacinas é uma importante estratégia para as campanhas de multivacinação, pois contribui para uma menor perda de oportunidade vacinal e consequentemente para melhores coberturas para as vacinas contempladas no Calendário Nacional de Vacinação, o Ministério da Saúde recomenda a administração concomitante de vacinas COVID-19 com as demais vacinas do calendário vacinal ou em qualquer intervalo na faixa etária de 6 meses de idade ou mais (Nota Técnica nº 195/2022-CGPNI/DEIDT/SVS/MS),

A nomenclatura a ser utilizada para fins de registro nos Sistemas de Registro de Vacinação deverá ser Primeira Dose (1^a dose), Segunda dose (2^a dose) e Terceira Dose (3^a dose);

Sobre a intercambialidade de vacina COVID-19, ressaltamos que a série primária deverá ser realizada sempre com o mesmo imunizante, não sendo recomendada a intercambialidade com outras vacinas COVID-19.

FARMACOVIGILÂNCIA

As orientações referentes à farmacovigilância para a presente vacina deverão seguir as recomendações já previamente estabelecidas para as demais vacinas. Todos os Eventos Supostamente Atribuíveis à Vacinação ou Imunização (ESAVI) graves, raros e/ou inusitados e erros de imunização (programáticos), deverão ser notificados, seguindo o fluxo estabelecido pelo PNI. Os ESAVI relacionados com as vacinas ofertadas pelo Programa Nacional de Imunizações devem ser notificados no e-SUS Notifica – Módulo EAPV (<https://notifica.saude.gov.br/>).

Ressalta-se que um ESAVI é qualquer ocorrência médica indesejada após a vacinação, não possuindo necessariamente uma relação causal com o uso de uma vacina ou outro imunobiológico (imunoglobulinas e soros heterólogos). Um ESAVI pode ser qualquer evento indesejável ou não intencional, isto é, sintoma, doença ou achado laboratorial anormal.

É importante destacar que as notificações deverão primar pela qualidade no preenchimento de todas as variáveis contidas na ficha de notificação/investigação de ESAVI do PNI. Destaca-se ainda que, na possibilidade de oferta de diferentes vacinas, desenvolvidas por diferentes plataformas, é imprescindível o cuidado na identificação do tipo de vacina suspeita de desencadear o ESAVI, como número de lote e fabricante. Atenção especial e busca ativa devem ser dadas à notificação de eventos graves, raros e inusitados, óbitos súbitos inesperados, erros de imunização (programáticos), além dos Eventos Adversos de Interesse Especial (EAIE), que estão devidamente descritos no "Manual de Vigilância Epidemiológica de Eventos Adversos Pós-Vacinação" e no documento "Estratégia de Vacinação contra o vírus Sars-Cov-2 (Covid-19): protocolo de vigilância epidemiológica e sanitária de eventos adversos pós-vacinação". Para os Esavi graves, a notificação deverá ser feita em até 24 horas, conforme Portaria n.º 264, de 17 de fevereiro de 2020.

Maiores informações sobre questões relacionadas a farmacovigilância podem ser encontradas no link: <https://www.gov.br/saude/pt-br/assuntos/saude-de-a-a-z/c/calendario-nacional-de-vacinacao/eventos-adversos-pos-vacinacao-1/eventos-adversos-pos-vacinacao>.

Contraindicações a administração da vacina

- Hipersensibilidade ao princípio ativo ou a qualquer dos excipientes da vacina.

- Para aquelas pessoas que já apresentaram uma reação anafilática confirmada a uma dose anterior da vacina.



Autenticado eletronicamente, após conferência com original.

<https://infoteg.autenticidadedesassinatura.camaralegis.br/codArquivo/Teor/2382407>

Nota Técnica nº 195/2022 - CGPNI/DEIDT/SVS (0637383360)

SEI 25000.171062/2023-21 / pg. 22

Precauções

- Mantém-se as precauções já descritas no Plano Nacional de Operacionalização da Vacinação contra a Covid-19.

Erros de imunização

- Erros de imunização (programáticos) são desvios relacionados às práticas de imunização que podem levar tanto ao aumento de Esavi quanto a quebra de confiança no PNI. Os erros de imunização são evitáveis e, portanto, devem ser minimizados através do treinamento adequado dos vacinadores e com uso da técnica correta de vacinação.
- As condutas frente aos principais erros de imunização encontram-se descritas no Plano Nacional de Operacionalização da Vacinação contra a Covid-19, no entanto, considerando a ampliação de faixa etária com indicação de vacinação e a nova formulação, destaca-se a seguinte atualização:
 - Administração inadvertida da vacina Pfizer na formulação de 6 meses a < 5 anos de idade em indivíduos de 5 anos ou mais: dose não válida, administrar dose adequada para idade imediatamente.
 - Administração inadvertida da vacina Pfizer na formulação de 5 anos ou mais em crianças de 6 meses a < 5 anos de idade: considerar dose válida e dar seguimento ao esquema de vacinação conforme já descrito.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Tendo em vista a aprovação pela Anvisa da vacina COVID-19 Pfizer-BioNTech para o público infantil de 6 meses a 4 anos de idade e considerando a necessidade de organizar e distribuir os recursos disponíveis para os imunizantes, fica orientado a vacinação contra a covid-19 para as crianças a partir de 6 meses de idade, conforme orientações a seguir:

- Vacina COVID-19 Pfizer-BioNTech recomendada para crianças de 6 meses a 4 anos, 11 meses e 29 dias;
- Crianças de 3 e 4 anos de idade que iniciaram o seu esquema de vacinação com a vacina COVID-19 Coronavac, deverão ter seu esquema primário finalizado com esta vacina (esquema primário da vacina COVID-19 de duas doses, com intervalo de 28 dias entre a primeira e a segunda dose).
- Crianças acima de 5 anos de idade poderão receber ambos os imunizantes aprovados para a faixa etária, CoronaVac ou Pfizer.

Importante destacar que ainda não há evidências quanto a intercambialidade de vacinas em crianças. Desta forma, recomenda-se que os estados e municípios reservem as doses necessárias para completar o esquema vacinal de todas crianças que iniciarem a vacinação neste momento.

Por fim, cumpre destacar a recomendação do Registro de Deliberação nº 794/2022, no qual a Conitec/MS recomenda a vacina Pfizer para a imunização de crianças de 6 meses a 5 anos incompletos condicionada ao preço do contrato firmado com o Ministério da Saúde, conforme processo SEI nº[25000.133266/2022-82](#).

REFERÊNCIAS

Mustafa NM, L AS. Characterisation of COVID-19 Pandemic in Paediatric Age Group: A Systematic Review and Meta-Analysis. J Clin Virol. 2020; 128:104395.

FDA. Food and Drug Administration. Pfizer-BioNTech COVID-19 Vaccine Emergency Use Authorization. <https://www.fda.gov/media/150386/download>. Acesso em 22/09/2022

Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). Grading of Recommendations, Assessment, Development, and Evaluation (GRADE): Pfizer- BioNTech COVID-19 Vaccine for Children Aged 6 Months–4 Years<https://www.cdc.gov/vaccines/acip/recs/grade/covid-19-pfizer-biontech-vaccine-6-months-4-years.html>

<https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/noticias-anvisa/2022/covid-19-anvisa-aprova-vacina-da-pfizer-para-criancas-entre-6-meses-e-4-anos>. Acesso em 22/09/2022.

Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Pfizer-BioNTech COVID-19 Vaccine Reactions & Adverse Events [Internet]. Vol. 1, Vaccines & Immunizations. 2022. Available at: <https://www.cdc.gov/vaccines/covid-19/info-by-product/pfizer/reactogenicity.html> Fleming-dutra KE, Wallace M, Moulia DL, Twentyman E, Roper LE, Hall E, et al. Interim Recommendations of the Advisory Committee on Immunization



Autenticado eletronicamente, após conferência com original.

<https://infotag.autenticidadedesassinatura.camaralegis.br/codArquivo/Ter012382107>

Nota Técnica N° 355/2022 - CPTM/DEDT/COVS (0657383360)

SEI 25000.171062/2023-21 / pg. 23

ADRIANA REGINA FARIAS PONTES LUCENA
Coordenadora Geral do Programa Nacional de Imunizações

CÁSSIO ROBERTO LEONEL PETERKA
Diretor do Departamento de Imunização e Doenças Transmissíveis - Substituto



Documento assinado eletronicamente por **Adriana Regina Farias Pontes Lucena, Coordenador(a)-Geral do Programa Nacional de Imunizações**, em 23/12/2022, às 19:16, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no § 3º, do art. 4º, do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#); e art. 8º, da [Portaria nº 900 de 31 de Março de 2017](#).



Documento assinado eletronicamente por **Cássio Roberto Leonel Peterka, Diretor(a) do Departamento de Imunização e Doenças Transmissíveis substituto(a)**, em 23/12/2022, às 20:33, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no § 3º, do art. 4º, do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#); e art. 8º, da [Portaria nº 900 de 31 de Março de 2017](#).



A autenticidade deste documento pode ser conferida no site http://sei.saude.gov.br/sei/controlador_externo.php?acao=documento_conferir&id_orgao_acesso_externo=0, informando o código verificador **0030883410** e o código CRC **F824D3F0**.

Referência: Processo nº 25000.081764/2022-32

SEI nº 0030883410

Coordenação-Geral do Programa Nacional de Imunizações - CGPNI
SRTV 702, Via W5 Norte - Bairro Asa Norte, Brasília/DF, CEP 70723-040
Site - saude.gov.br

maria.moraes



Autenticado eletronicamente, após conferência com original.

<https://infotag.autenticidadedassinatura.camaralegis.br/codArquivoTeor/2382407>

Nota Técnica N° 355/2022 - CGPNI/DEIDI/CVS (0657383360)

SEI 25000.171062/2023-21 / pg. 24

2382407

Data de Envio:

19/09/2022 16:59:02

De:

ANVISA/Segunda Diretoria <diretoria2@anvisa.gov.br>

Para:

gabinete.se@saude.gov.br
gabinetesvs@saude.gov.br
protocologeral@saude.gov.br

Assunto:

Ampliação de uso para população pediátrica acima de 6 meses vacina contra a Covid-19 - Cominaty.

Mensagem:

Prezados!

Encaminhamos o Ofício Nº 201/2022/SEI/DIRE2/ANVISA, que comunica a aprovação da Ampliação de uso para população pediátrica acima de 6 meses vacina contra a Covid-19 - Cominaty.

Atenciosamente,

Assessoria da Segunda Diretoria/Anvisa

Anexos:

Oficio_2059494.html
Resolucao_2059423_RESOLUCAO_RE_N_3.083__DE_16_DE_SETEMBRO_DE_2022.pdf
Parecer_2059437_PPAM__CORMINATY_AMPLIACAO_DE_USO_6_meses_a_5_anos_final.pdf
Bula_2059471_1531_Bula_do_Paciente_COMSUI_41.pdf
Bula_2059476_1531_Bula_do_Profissional_COMSUI_41.pdf



Autenticado eletronicamente, após conferência com original.

https://infotexto.autenticidade/assinatura_electrónica/2022091909473407 (2023-09-19 10:23:21) 2535\$D12560/202206/2023121 / pg. 25

Agência Nacional de Vigilância Sanitária
Diretor-Presidente

OFÍCIO Nº 201/2022/SEI/DIRE2/ANVISA

Ao Senhor
Bruno Silva Dalcolmo
Secretário-Executivo do Ministério da Saúde
Ministro de Estado da Saúde
Esplanada dos Ministérios, Bloco G, Edifício Sede
70058-900 – Brasília/DF
E-mail: gabinete.se@sauda.gov.br

Ao Senhor
Arnaldo Correia de Medeiros
Secretário de Vigilância em Saúde do Ministério da Saúde
Esplanada dos Ministérios, Bloco G, Edifício Sede
70058-900 – Brasília/DF
E-mail: gabinetesvs@sauda.gov.br

Assunto: Ampliação de uso para população pediátrica acima de 6 meses – vacina contra a Covid-19 - Comirnaty.

Referência: Caso responda este Ofício, indicar expressamente o Processo nº 25351.913150/2022-40.

Senhor Secretário,

1. Ao cumprimentá-lo cordialmente, faço referência à aprovação do registro Comirnaty (Pfizer), referente ao assunto ampliação de uso da vacina, para fins da imunização de crianças de 6 meses até 4 anos de idade.
2. A autorização da vacina Comirnaty para imunização de crianças 6 meses até 4 anos de idade ocorreu pela via ordinária, no processo de registro da referida vacina.
3. A decisão pela aprovação foi tomada a partir de uma análise técnica de dados gerados de estudos clínicos conduzidos pelo laboratório, que indicaram a segurança e eficácia da vacina também para a faixa etária de 6 meses a 4 anos de idade.
4. Para essa faixa etária a apresentação da vacina possui dosagem e composição diferentes daquelas já utilizadas para 5-11 anos e acima de 12 anos.
5. A apresentação virá com a **cor vinho** na tampa e no frasco, a fim de diferenciar das outras apresentações. Destacamos as diferenças entre as apresentações na vacina, conforme quadro abaixo:



Autenticado eletronicamente, após conferência com original.

<https://infotext.autenticacao.sistematica.mctec.mctec.gov.br/CheckAuth/GetSignature?Processo=23824073&Data=15/02/2023&Hora=10:17:06&ID=1062/2023-21> / pg. 26

2382407

Apresentações da Vacina Comirnaty (covid-19) – Pfizer (Wyeth Indústria Farmacêutica)

Faixa etária	6 meses a 4 anos	5 a 11 anos	Acima de 12 anos
Cor da tampa e da borda do rótulo	 Vinho	 Laranja	 Roxo
Precisa diluir?	Sim	Sim	Sim
Quantidade de diluente necessária por frasco	2.2 ml	1.3 ml	1.8 ml
Volume de cada dose	0.2 ml	0.2 ml	0.3 ml
Numero de doses por frasco	10 doses	10 doses	6 doses

6. O esquema posológico aprovado para imunização de crianças de 6 meses à 4 anos é de **três doses de 0,2 mL (equivalente a 3 microgramas)**. As duas doses iniciais devem ser administradas com três semanas de intervalo, seguidas por uma terceira dose administrada pelo menos oito semanas após a segunda dose. Informações gerais, referente a aprovação estão disponível no portal da Anvisa, por meio do link: <https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/noticias-anvisa/2022/covid-19-anvisa-aprova-vacina-da-pfizer-para-criancas-entre-6-meses-e-4-anos>.

7. A aprovação da ampliação de uso da vacina foi publicada no Diário Oficial da União nº 177-A, em edição extra, na data de 16/09/2022, por meio da Resolução RE nº 3.083 de 16 de setembro de 2022.

8. Adicionalmente, informamos que a vacina para crianças de 6 meses a 4 anos foi aprovada pelas autoridades do Canadá e dos Estados Unidos da América, conforme notícias disponíveis nos links a seguir: <https://www.canada.ca/en/health-canada/services/drugs-health-products/covid19-industry/drugs-vaccines-treatments/vaccines/pfizer-biontech.html> e <https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/coronavirus-covid-19-update-fda-authorizes-moderna-and-pfizer-biontech-covid-19-vaccines-children>.

9. Como forma de compartilhamento das informações, visando o suporte para a melhor tomada de decisão por este Ministério da Saúde, sempre objetivando o benefício da saúde da população brasileira, encaminhamos em anexo à este ofício o Parecer Público da Avaliação, as bulas aprovadas e a Resolução que deferiu a petição.

10. Por fim, tendo prestado as informações cabíveis, me despeço.

Atenciosamente,

ANEXOS:

- I - RESOLUÇÃO-RE Nº 3.083, DE 16 DE SETEMBRO DE 2022 (SEI nº 2059423)
- II - PARECER PÚBLICO DE APROVAÇÃO COMIRNATY 6 MESES A 4 ANOS (SEI nº 2059437)
- III - BULA PACIENTE COMIRNATY (SEI nº 2059471)
- IV - BULA PROFISSIONAL DA SAÚDE COMIRNATY (SEI nº 2059476)



Documento assinado eletronicamente por **Meiruze Sousa Freitas, Diretora**, em 19/09/2022, às 16:43, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no § 3º do art. 4º do Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020 http://www.planalto.gov.br/ccivil_03/_ato2019-2022/2020/decreto/D10543.htm.



A autenticidade deste documento pode ser conferida no site <https://sei.anvisa.gov.br/autenticidade>, informando o código verificador **2059494** e o código CRC **6926115D**.



Autenticado eletronicamente, após conferência com original.



<https://infotext.autenticidade.assinatura.cartaeletronica.com.br/ReadAuthText?Token=23824073&ID=1502573881502SEI-260000131062/2023-21> / pg. 27

2382407



Autenticado eletronicamente, após conferência com original.

<https://infotexto-autenticidadeassinaturacartamorgado/foodAnvisa/Item/23824073> 150/2059494 / pg. 171062/2023-21 / pg. 28

2382407

DIÁRIO OFICIAL DA UNIÃO

Publicado em: 16/09/2022 | Edição: 177-A | Seção: 1 - Extra A | Página: 5

Órgão: Ministério da Saúde/Agência Nacional de Vigilância Sanitária/2ª Diretoria/Gerência-Geral de Produtos Biológicos, Radiofármacos, Sangue, Tecidos, Células, Órgãos e Prod de Terapias Avan

RESOLUÇÃO-RE Nº 3.083, DE 16 DE SETEMBRO DE 2022

O Gerente-Geral de Produtos Biológicos, Radiofármacos, Sangue, Tecidos, Células, Órgãos e Produtos de Terapias Avançadas, no uso das atribuições que lhe confere o art. 109, aliado ao art. 203, I, § 1º do Regimento Interno aprovado pela Resolução de Diretoria Colegiada - RDC nº 585, de 10 de dezembro de 2021, resolve:

Art. 1º Deferir petições relacionadas à Gerência-Geral de Produtos Biológicos, Radiofármacos, Sangue, Tecidos, Células, Órgãos e Produtos de Terapias Avançadas, conforme anexo.

Art. 2º Esta Resolução entra em vigor na data de publicação do Termo de Compromisso relacionado ao expediente referenciado em anexo.

FABRÍCIO CARNEIRO DE OLIVEIRA

ANEXO

NOME DA EMPRESA CNPJ

PRINCIPIO(S) ATIVO(S)

NOME DO MEDICAMENTO NUMERO DO PROCESSO VENCIMENTO DO REGISTRO

ASSUNTO DA PETIÇÃO EXPEDIENTE

NUMERO DE REGISTRO VALIDADE

APRESENTAÇÃO DO PRODUTO

PRINCIPIO(S) ATIVO(S)

PFIZER BRASIL LTDA 61072393000133

VACINA COVID-19

COMIRNATY 25351.023179/2021-57 02/2024

11922 PRODUTOS BIOLÓGICOS - 36. ALTERAÇÃO DA DESCRIÇÃO OU COMPOSIÇÃO DO PRODUTO TERMINADO - MAIOR 4486371/22-3

11922 PRODUTOS BIOLÓGICOS - 36. ALTERAÇÃO DA DESCRIÇÃO OU COMPOSIÇÃO DO PRODUTO TERMINADO - MAIOR 4486394/22-2

11923 PRODUTOS BIOLÓGICOS - 36. ALTERAÇÃO DA DESCRIÇÃO OU COMPOSIÇÃO DO PRODUTO TERMINADO - MODERADA 4486398/22-5

11934 PRODUTOS BIOLÓGICOS - 43. ALTERAÇÃO NOS TESTES DE CONTROLE EM PROCESSO E/OU CRITÉRIOS DE ACEITAÇÃO APLICADOS DURANTE O PROCESSO DE FABRICAÇÃO DO PRODUTO TERMINADO OU NOS INTERMEDIÁRIOS - MODERADA 4486402/22-7

11969 PRODUTOS BIOLÓGICOS - 77C. AMPLIAÇÃO DE USO 4486358/22-6

1.2110.0481.006-1 12 Meses

40 MCG SUS DIL INJ CT 10 FA VD INC X 0,4 ML

Este conteúdo não substitui o publicado na versão certificada.



Autenticado eletronicamente, após conferência com original.

<https://infoleg-autenticidade-assinatura.camaralegis.br/codificar?versao=2382409&ano=2022&mes=09&numero=253519&processo=2500020221002/0028-21>

2382409

1/1



R1 12/09/2022

Agência Nacional de Vigilância Sanitária – ANVISA
Gerência-Geral de Produtos Biológicos, Radiofármacos, Sangue, Tecidos, Células, Órgãos e
Produtos de Terapias Avançadas - GGBIO

PARECER PÚBLICO DE AVALIAÇÃO DO MEDICAMENTO – APROVAÇÃO

Empresa	Wyeth Indústria Farmacêutica Ltda
C.N.P.J.	61.072.393/0001-33
Assunto	Ampliação de uso – crianças de 6 meses a < 5 anos de idade
Princípio Ativo	Vacina Covid-19
Nome Comercial	Comirnaty®

1. Introdução

A Pfizer e a BioNTech desenvolveram a vacina Comirnaty® destinada a prevenir a doença Coronavírus 2019 (COVID-19) causada pelo vírus SARS-CoV-2. A vacina é baseada em antígenos de glicoproteína SARS CoV-2 spike (S) codificados em RNA mensageiro formulado em nanopartículas lipídicas (LNPs).

O objetivo da solicitação da empresa foi o de ampliar o uso da vacina Comirnaty® para crianças de 6 meses a < 5 anos de idade.

Para a ampliação de uso pediátrico foram apresentados dados provenientes do estudo clínico C4591007, no qual foram incluídas coortes pediátricas de 12 a 15 anos, 5 a 11 anos, 2 a 4 anos e 6 meses a < 2 anos.

Os dados clínicos apresentados foram complementados por um pacote de alterações técnicas que suporta uma extensão de linha para uma nova apresentação Tris/Sucrose de 3 µg, para permitir a posologia pediátrica na faixa de idade mencionada.

GERÊNCIA-GERAL DE PRODUTOS BIOLÓGICOS, RADIOFÁRMACOS, SANGUE, TECIDOS, CÉLULAS, ÓRGÃOS E PRODUTOS DE TERAPIAS AVANÇADAS – GGBIO/ANVISA

Parecer Público de Avaliação do Medicamento APROVADO Comirnaty (vacina covid-19) – Ampliação de uso



Autenticado eletronicamente, após conferência com original.

<https://infoleg-autenticidade-assinatura.camara.leg.br/?codArquivoTear=2382407>

SEE 12550109173155220223401 // mnu 630

2382407



2. Sumário das características do medicamento

Categoria: Produto Biológico.

2.1. Nome do medicamento, composição e apresentações comerciais registradas

A vacina Comirnaty® é composta de RNA mensageiro (mRNA) de cadeia simples, embebido em nanopartículas lipídicas, com estrutura 5-cap altamente purificada, produzida usando transcrição *in vitro* sem células a partir dos modelos de DNA correspondentes, codificando a proteína S (spike) do coronavírus 2 - vírus da síndrome respiratória aguda grave (SARS-CoV-2).

Excipientes: di-hexildecanoato de di-hexilaminobutanol, ditetradecilmeloxipolietilenoglicolacetamida, levoalfafosfatidilcolina distearoila, colesterol, sacarose, trometamina, cloridrato de trometamina, sacarose, água para injetáveis.

A ampliação de uso é aplicável à seguinte apresentação comercial:

- 40 MCG SUS DIL INJ CT 10 FA VD INC X 0,4 ML

Esta é uma nova apresentação requer diluição com 2,2 mL de cloreto de sódio a 0,9% antes da administração e, uma vez diluída, fornecerá 10 doses, com volume de injeção de 0,2 mL, contendo a dose de 3 µg de RNA.

2.2. Informações gerais do medicamento

O medicamento é de venda sob prescrição médica.

a) Indicações terapêuticas

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

Anteriormente, Comirnaty® estava aprovado para uso a partir de 5 anos de idade.

b) Modo de administração e posologia

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

GERÊNCIA-GERAL DE PRODUTOS BIOLÓGICOS, RADIOFÁRMACOS, SANGUE, TECIDOS, CÉLULAS, ÓRGÃOS E PRODUTOS DE TERAPIAS AVANÇADAS – GGBIO/ANVISA

Parecer Público de Avaliação do Medicamento APROVADO Comirnaty (vacina covid-19) – Ampliação de uso 2



Autenticado eletronicamente, após conferência com original.

<https://infotem-autenticidade/assinatura/carrascolegbr/2022/07/20/20223401/>

(20223401)(2022/07/20)(20223401)(2022/07/20)

SEI 1255501091173106220223401/pg.731

2382407



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

Maiores informações sobre o modo de uso estão disponíveis no texto de bula da vacina.

3. Dados de segurança e eficácia

3.1 Dados de eficácia/segurança de estudos clínicos:

Na presente submissão, a Empresa pleiteou a ampliação do uso de Comirnaty® (vacina covid-19) para indivíduos de 6 meses a < 5 anos, com base nos dados clínicos do estudo pediátrico C4591007, um estudo Fase 1/2/3, conduzido nos Estados Unidos (EUA), Finlândia, Polônia, Espanha e Brasil.

A Fase 1 do estudo para a determinação do nível de dose foi realizado nos EUA. Os níveis de dose foram testados em coortes sentinela de crianças, por redução de idade, começando com o nível de dose mais baixo na faixa etária mais avançada. Para cada faixa etária, o nível de dose identificado como seguro e tolerável e imunogênico na fase 1 do estudo foi extrapolado para avaliação adicional na Fase 2/3. A Fase 1 foi planejada para inscrever 16 participantes por nível de dose testada, em cada faixa etária.

As doses testadas e selecionadas em cada faixa etária durante a Fase 1 foram:

- 2 a < 5 anos de idade: níveis de dose 3, 10 µg - nível de dose selecionado 3 µg;
- 6 meses a < 2 anos de idade: nível de dose 3 µg - nível de dose selecionado 3 µg.

A vacinação com Comirnaty® foi inicialmente planejada como uma série de duas doses de vacina administradas com 21 dias de intervalo. No entanto, com base em dados clínicos emergentes e de mundo real, o protocolo foi alterado para adicionar uma terceira dose. Para participantes de 2 a < 5 anos e de 6 meses a < 2 anos de idade, uma terceira dose de Comirnaty® na dose de 3 µg foi administrada pelo menos 2 meses após a segunda dose.

A experiência clínica refletida na documentação apresentada à Anvisa representa a avaliação de aproximadamente 1.500 participantes de 6 meses a < 5 anos de idade vacinados durante a Fase 2/3 do estudo, que receberam as 3 doses da vacina, incluindo indivíduos com infecções estáveis e comorbidades comuns que representam características da população do mundo real.

Foram apresentados os seguintes dados:

GERÊNCIA-GERAL DE PRODUTOS BIOLÓGICOS, RADIOFÁRMACOS, SANGUE, TECIDOS, CÉLULAS, ÓRGÃOS E PRODUTOS DE TERAPIAS AVANÇADAS – GGBIO/ANVISA

Parecer Público de Avaliação do Medicamento APROVADO Comirnaty (vacina covid-19) – Ampliação de uso 3

2382407



Autenticado eletronicamente, após conferência com original.

<https://infotextoautenticidade/assinaturacaramalegra/20dArquivoTeor/2382407>

<https://compartilhe.sea.saude.gov.br/2022/02/22/0223401/pgg.832>

SEI 1255501091173106220223401/pgg.832



- imunogenicidade, com análise de *immunobridging* dos resultados de imunogenicidade de 1 mês após a Dose 3 nos subconjuntos de crianças de 2 a <5 anos e 6 meses a <2 anos de idade em comparação aos resultados de imunogenicidade de 1 mês após a Dose 2 do subgrupo de indivíduos aleatórios de 16 a 25 anos do estudo C4591001 (estudo que suportou o registro da vacina no Brasil);
 - dados descritivos de eficácia; e
 - dados de segurança.

A população avaliada de 6 meses a < 5 anos é proveniente de duas coortes:

- Coorte 6 meses a < 2 anos de idade: composta por 386 indivíduos (conjunto por-protocolo - PPS) que receberam as 3 doses de Comirnaty e 184 que receberam placebo e tinham um tempo de seguimento mediano (incluindo período de acompanhamento cego e aberto) de 2,1 meses após a 3^a dose da vacina (data de corte de 29/04/2022).
 - Coorte 2 a < 5 anos de idade: composta por 503 indivíduos que receberam as 3 doses de Comirnaty e 274 que receberam placebo e tinham um tempo de seguimento mediano (incluindo período de acompanhamento cego e aberto) de 2,1 meses após a 3^a dose da vacina (data de corte de 29/04/2022).

Dessa forma, a ampliação de uso de Comirnaty® em nova formulação (3 µg) em indivíduos entre 6 meses a < 5 anos de idade foi baseada em dados de segurança, de *immunobridging* e dados descritivos de eficácia do estudo pivotal C4591007, de Fase 2/3, com participantes de 6 meses a < 5 anos de idade e que tinham um tempo mediano de acompanhamento de pelo menos 2 meses após a dose 3.

As análises pré-especificadas de eficácia para a Coorte de 6 meses a < 2 anos de idade foram realizadas entre participantes com pelo menos 7 dias de acompanhamento após a Dose 3 (até a data de corte de 29 de abril de 2022). Durante esse período foram confirmados 3 casos de COVID-19 entre indivíduos de vacinados com Comirnaty e 7 entre os que receberam placebo.

As análises pré-especificadas de eficácia para a Coorte de 2 a < 5 anos de idade foram realizadas entre participantes com pelo menos 7 dias de acompanhamento após a Dose 3 (até a data de corte de 29 de abril de 2022). Durante esse período foram confirmados 2 casos de COVID-19 entre indivíduos vacinados com Comirnaty e 5 entre os que receberam placebo.

O subconjunto de *immunobridging* pós-Dose 3 incluiu os primeiros aproximadamente 200 participantes em cada faixa etária pediátrica (C4591007) que receberam a Dose 3 de BNT162b2 3 µg e 100 que receberam placebo, completaram a visita de 1 mês pós-Dose 3 e tiveram 1 coleta de amostra

GERÊNCIA-GERAL DE PRODUTOS BIOLÓGICOS, RADIOFÁRMACOS, SANGUE, TECIDOS, CÉLULAS, ÓRGÃOS E PRODUTOS DE TERAPIAS AVANÇADAS – GGBIO/ANVISA

Parecer Público de Avaliação do Medicamento APROVADO Comirnaty (vacina covid-19) – Ampliação de uso

2382407



Autenticado eletronicamente, após conferência com original.

<https://infoleg-autenticidade-assinatura.camara.leg.br/?codArquivoTear=2382407>

www.industrydocuments.ucsf.edu/docs/12200515



de sangue pós-Dose 3 de um mês. O grupo comparador de adultos jovens de 16 a 25 anos de idade (C4591001) incluiu um subconjunto aleatório de 200 participantes que receberam a Dose 2 de BNT162b2 30 µg e 50 que receberam placebo.

Os dados de segurança estão sendo coletados cumulativamente no Estudo C4591007 e estão disponíveis até a data de corte de dados (29 de abril de 2022). Os dados de segurança são apresentados até 1 mês após a Dose 3 e até a data limite de dados para acompanhamento cego.

Os principais desfechos clínicos de Fase 3 e análises apresentadas e avaliadas são fornecidos para as seguintes faixas etárias de participantes:

- Crianças (6 meses a <5 anos de idade): *immunobridging* e segurança (mediana ≥ 2 meses de acompanhamento);
- Crianças (5 a < 12 anos de idade): segurança (mediana ≥ 2 meses de acompanhamento);
- Adultos jovens (16-25 anos de idade): mesmo grupo de referência utilizado para a avaliação de imunogenicidade para a população de 12-15 anos e comparações de análises descritivas de segurança;
- Adultos (16-55 anos de idade): protocolo especificado estratificado por idade de 'adulto mais jovem', para fornecer dados de segurança de referência de análises de participantes com acompanhamento de longo prazo.

Principais resultados

Fase 1

Imunogenicidade

Para crianças de 2 a < 5 anos de idade, BNT162b2 provocou títulos neutralizantes robustos e comparáveis de SARS-CoV-250% 7 dias após a Dose 2, em ambos os níveis de dose testados (3 µg e 10µg), em uma população que não apresentava evidências de infecção por SARS-CoV-2. Para crianças de 6 meses a < 2 anos de idade, a aplicação de BNT162b2 resultou em títulos robustos de 50% de neutralização de SARS-CoV-2 7 dias após a Dose 2, no nível de dose de 3 µg testado em uma população que estava sem evidência de infecção por SARS-CoV-2. Em geral, duas doses de BNT162b2 3 µg provocaram respostas imunes robustas em crianças < 5 anos de idade.

Segurança

Para crianças de 2 a < 5 anos de idade, as frequências mais altas e a maior gravidade da reatogenicidade no nível de dose de 10 µg, em comparação com o nível de dose de 3 µg contribuíram para a decisão de selecionar a dose mais baixa de 3 µg de BNT162b2, para prosseguir para Fase 2/3 nesta faixa etária.

GERÊNCIA-GERAL DE PRODUTOS BIOLÓGICOS, RADIOFÁRMACOS, SANGUE, TECIDOS, CÉLULAS, ÓRGÃOS E PRODUTOS DE TERAPIAS AVANÇADAS – GGBIO/ANVISA

Parecer Público de Avaliação do Medicamento APROVADO Comirnaty (vacina covid-19) – Ampliação de uso

5

2382407



Autenticado eletronicamente, após conferência com original.

<https://infonet.autenticidade.governo.gov.br/verifica/Token/2382407>

União Federativa do Brasil | Ministério da Saúde | ANVISA | SSE2056001315620023401 | pgg104



Para crianças de 6 meses a < 2 anos de idade, o nível de dose única de 3 µg testado na Fase 1 foi ratificado pelos resultados de segurança observados dos participantes da Fase 1 na faixa etária de 2 a < 5 anos. O nível de dose de 3 µg bem tolerado em crianças de 6 meses a < 2 anos de idade, assim como o perfil de segurança satisfatório observado com esta dose apoiaram sua seleção como o nível de dose final de BNT162b2 para prosseguir para a Fase 2/3 para este grupo de idade.

No geral, duas doses de BNT162b2 3 µg foram bem toleradas em participantes < 5 anos de idade na Fase 1.

Seleção de dose com base nos dados da fase 1

Para participantes de 2 a < 5 anos de idade, a seleção da dose final de BNT162b2 foi baseada na similaridade na imunogenicidade pós-vacinação refletida nos GMTs do Dia 7 pós-Dose 2 em níveis de dose de 3 µg e 10 µg, juntamente com o perfil de reatogenicidade mais favorável observado no nível de dose de 3 µg em comparação com o nível de dose de 10 µg. A totalidade desses resultados levou à seleção de BNT162b2 no nível de dose de 3 µg para proceder à avaliação da Fase 2/3 para essa faixa etária.

Para participantes de 6 meses a < 2 anos de idade, com base no projeto de redução de idade do estudo de Fase 1, o nível de dose de 3 µg de BNT162b2 foi o único nível de dose testado, e os dados da Fase 1 mostraram uma resposta imune robusta e perfil de reatogenicidade favorável para este nível de dose nesta faixa etária.

Fase 2/3

Imunogenicidade

Na análise inicial de *immunobridging* pós-Dose 2 realizada para cada faixa etária pediátrica, em comparação com adultos jovens de 16 a 25 anos de idade, todos os critérios de sucesso foram atendidos para a faixa etária de 6 meses a < 2 anos, mas os critérios de sucesso não foram plenamente atendidos para a faixa de 2 a < 5 anos de idade. Esse resultado, combinado com o surgimento da variante Ômicron e dados pós-dose 3 de adultos mostrando uma resposta melhorada para a Ômicron, contribuiram para a decisão de adicionar uma terceira dose ao regime vacinal para crianças de 6 meses a < 5 anos de idade.

Três doses de BNT162b2 3 µg elicitaram títulos neutralizantes robustos contra a cepa de tipo selvagem de SARS-CoV-2 em uma população de imunogenicidade avaliável de crianças de 2 a < 5 anos de idade (204 tratados com BNT162b2 e 92 com placebo) e crianças de 6 meses a < 2 anos de idade (132 tratados BNT162b2 e 67 com placebo), que não apresentavam evidências de infecção prévia por SARS-CoV-2. Os critérios de sucesso para a ponte imunológica foram baseados na razão geométrica média de anticorpos neutralizantes (GMR) e na diferença na resposta sorológica. O critério de sucesso do GMR foi IC > 0,67 com estimativa pontual ≥ 1 (por solicitação da FDA), e o

GERÊNCIA-GERAL DE PRODUTOS BIOLÓGICOS, RADIOFÁRMACOS, SANGUE, TECIDOS, CÉLULAS, ÓRGÃOS E PRODUTOS DE TERAPIAS AVANÇADAS – GGBIO/ANVISA

Parecer Público de Avaliação do Medicamento APROVADO Comirnaty (vacina covid-19) – Ampliação de uso 6

2382407



Autenticado eletronicamente, após conferência com original.

<https://infonet.autenticidade.ans.br/certificado/verificar?certificado=2382407>

União Federativa do Brasil | Ministério da Saúde | ANVISA | SSE2356001315620023401 | pgg135



critério de soro-resposta foi o limite inferior do IC para diferença na taxa de soro-resposta maior que -10%, após atender aos critérios de sucesso para o GMR.

Resultados da ponte imunológica

Os critérios de sucesso para o *immunobridging* foram atendidos para ambas as faixas etárias, comparando o GMR e a soro-resposta para cada grupo do estudo C4591007 que recebeu três doses de BNT162b2 3 µg em relação a adultos de 16 a 25 anos de idade (do estudo C4591001) que receberam duas doses de BNT162b2 30 µg. Os limites inferiores do IC dos GMRs foram ≥ 1 , indicando significância estatística.

- Para crianças de 2 a < 5 anos de idade, o GMR para títulos em 1 mês após a Dose 3 de BNT162b2 3 µg em comparação com adultos jovens de 16 a 25 anos de idade em 1 mês após a Dose 2 de BNT162b2 30 µg, todos sem evidência de infecção prévia por SARS-CoV-2, foi de 1,30 (IC 95% bilateral: 1,13, 1,50) e a diferença nas proporções que alcançaram a soro-resposta foi de 1,2% (IC 95% bilateral: -1,5%, 4,2%).
 - Para crianças de 6 meses a < 2 anos de idade, o GMR para títulos em 1 mês após a Dose 3 de BNT162b2 3 µg em comparação com adultos jovens de 16 a 25 anos de idade em 1 mês após a Dose 2 de BNT162b2 30 µg, todos sem evidência de infecção prévia por SARS-CoV-2, foi de 1,19 (IC 95% bilateral: 1,00, 1,42) e a diferença nas proporções que alcançaram a soro-resposta foi de 1,2% (95% bilateral IC: -3,4%, 4,2%).

Neutralização de SARS-CoV-2 da cepa do tipo selvagem

Três doses de BNT162b2 provocaram respostas imunes robustas ao SARS-CoV-2 de tipo selvagem em crianças que receberam doses de 3 µg e em adultos jovens que receberam doses de 30 µg.

- Para crianças de 2 a < 5 anos de idade sem evidência de infecção prévia por SARS-CoV-2, o título médio geométrico de anticorpos neutralizantes (GMT) observado antes da vacinação (20,7) foi aumentado antes da Dose 3 (401,1) e depois aumentou substancialmente 1 mês após a Dose 3 (1535,2). A dobra geométrica de títulos de anticorpos (GMFR) em 1 mês após a Dose 3 foi de 73,3 e a taxa de soro-resposta foi de 100%.
 - Para crianças de 6 meses a < 2 anos de idade sem evidência de infecção prévia por SARS-CoV-2, o GMT observado antes da vacinação (20,8) foi aumentado antes da Dose 3 (317,0) e foi substancialmente aumentado em 1 mês após a vacinação Dose 3 (1406,5). O GMFR em 1 mês após a Dose 3 foi de 68,4 e a taxa de soro-resposta foi de 100%.

Os padrões observados para crianças na neutralização de SARS-CoV-2 de tipo selvagem em 1 mês após a Dose 3 foram geralmente comparáveis a adultos jovens de 16 a 25 anos de idade em 1 mês após a Dose 2.

GERÊNCIA-GERAL DE PRODUTOS BIOLÓGICOS, RADIOFÁRMACOS, SANGUE, TECIDOS, CÉLULAS, ÓRGÃOS E PRODUTOS DE TERAPIAS AVANÇADAS – GGBIO/ANVISA

Parecer Público de Avaliação do Medicamento APROVADO Comirnaty (vacina covid-19) – Ampliação de uso



Neutralização da variante SARS-CoV-2 Ômicron

Três doses de BNT162b2 aumentaram os títulos neutralizantes para as variantes Ômicron e Delta do SARS-CoV-2 em crianças que receberam 3 doses de 3 µg e em adultos que receberam 3 doses de 30 µg.

- Para crianças de 2 a < 5 anos de idade sem evidência de infecção prévia por SARS-CoV-2 que receberam três doses de BNT162b2 3 µg, os resultados do ensaio FFRNT mostraram aumento dos títulos de neutralização contra uma variante Ômicron recombinante de antes da Dose 3 (14,0) para 1 mês após a Dose 3 (82,5). Isso representa um aumento de 5,9 vezes nos títulos de neutralização de Ômicron desde antes da Dose 3 até 1 mês após a Dose 3.
 - Para crianças de 6 meses a < 2 anos de idade sem evidência de infecção prévia por SARS-CoV-2, os resultados do ensaio FFRNT mostraram aumento dos títulos de neutralização contra uma variante Ômicron recombinante desde antes da Dose 3 (16,3) até 1 mês após a Dose 3 (127,5). Isso representa um aumento de 7,8 vezes nos títulos de neutralização de Ômicron desde antes da Dose 3 até 1 mês após a Dose 3.
 - Aumentos substanciais nos títulos contra uma variante Delta recombinante e cepa de referência do tipo selvagem também foram observados após a segunda e terceira doses, em ambos os grupos etários pediátricos.

Os padrões observados na neutralização da cepa variante e referência em crianças foram geralmente comparáveis a de adultos de 18 a 55 anos de idade, que receberam três doses de BNT162b2 30 µg. Os adultos apresentaram títulos gerais pós-dose 3 mais elevados em comparação com os grupos pediátricos; no entanto, o mesmo efeito observável de uma terceira dose aumentando os títulos contra as variantes SARS-CoV-2 do tipo selvagem, Delta e Ômicron foi observado em adultos e crianças. É notável que os adultos tiveram um intervalo de dosagem mais longo entre a Dose 2 e a Dose 3 (aproximadamente 6 meses) em um momento em que os níveis de anticorpos podem estar diminuindo e os efeitos de um reforço podem ser mais pronunciados, em comparação com crianças nessa faixa etária (aproximadamente 2 a 3 meses).

Em uma análise separada comparando faixas etárias pediátricas com uma população adulta que recebeu uma terceira dose de BNT162b2, cada uma nos níveis de dose apropriados para a idade e dentro de um intervalo de dosagem semelhante (aproximadamente 2 a 3 meses) entre a Dose 2 e a Dose 3, os GMTs neutralizantes para a Ômicron foram semelhantes (intervalo: aproximadamente 114 a 164).

Eficácia

As análises descritivas de eficácia para as populações do Estudo de Fase 2/3 C4591007 de crianças de 6 meses a < 2 anos de idade foram baseadas em casos sintomáticos de Covid-19 acumulados da

GERÊNCIA-GERAL DE PRODUTOS BIOLÓGICOS, RADIOFÁRMACOS, SANGUE, TECIDOS, CÉLULAS, ÓRGÃOS E PRODUTOS DE TERAPIAS AVANÇADAS – GGBIO/ANVISA

Parecer Público de Avaliação do Medicamento APROVADO Comirnaty (vacina covid-19) – Ampliação de uso 8



Autenticado eletronicamente, após conferência com original.

<https://infoteg.auditorecon.com.br/authenticidade-assinatura/camara-legislativa/?codArquivoTear=2382407>

SSE22560@1316620023401 pgg137

2382407



Dose 1 até uma data de corte de dados de 29 de abril de 2022. Estes representam dados disponíveis para um estudo ainda em andamento.

Eficácia da vacina (VE) observada na população total de crianças de 6 meses a < 5 anos

A VE foi estimada em toda a população total de participantes de 6 meses a < 5 anos de idade randomizados 2:1 para receber BNT162b2 3 µg vs placebo, que incluiu 992 indivíduos vacinados com BNT162b2 e 464 com placebo que receberam três doses de intervenção do estudo.

Com base nos casos de Covid-19 confirmados de pelo menos 7 dias após a dose 3 até a data de corte, a VE observada foi de 80,3% (IC de 95% nos dois lados: 13,9%, 96,7%).

Com base em casos diagnosticados da Dose 1 em diante, a VE observada foi de 25,5% (IC de 95% nos dois lados: 7,7%, 39,6%).

A eficácia relativa da vacina (RVE) baseada em 2 casos relatados, pelo menos 7 dias após a Dose 3 (grupo BNT162b2) vs 4 casos relatados pelo menos 7 dias após a Dose 2 (grupo placebo) durante o intervalo de calendário de 07 de fevereiro de 2022 a 29 de abril de 2022 foi de 76,2% (IC 95% bilateral: -0,5%, 95,1%). Observe que os meses de fevereiro a abril de 2022, corresponde a um período no qual a variante Ômicron do SARS-CoV-2 era dominante.

Eficácia da vacina observada em cada faixa etária

A VE foi estimada para cada faixa etária com base nos casos de Covid-19 confirmados pelo menos 7 dias após a Dose 3 ou da Dose 1 até a data de corte dos dados. A VE observada a partir da Dose 1, ou de pelo menos 7 dias após a Dose 3, não foi totalmente impactada pela exclusão de casos envolvendo coinfeção com outros patógenos respiratórios.

- Na faixa etária de 2 a < 5 anos, a VE foi estimada a partir de uma população de 1.835 indivíduos vacinados com BNT162b2 e 915 com placebo, dos quais 606 e 280, respectivamente, receberam três doses. Com base em casos confirmados de pelo menos 7 dias após a Dose 3 até a data de corte, observou-se uma VE de 82,3% (IC 95% bilateral: -8,0%, 98,3%). A VE observada a partir da Dose 1 foi de 32,6% (IC de 95% bilateral: 10,8%, 48,8%)
- Na faixa etária de 6 meses a < 2 anos, a VE foi estimada a partir de uma população de 1.178 indivíduos vacinados com BNT162b2 e 598 com placebo, dos quais 386 e 184, respectivamente, receberam três doses. Com base em casos confirmados de pelo menos 7 dias após a Dose 3 até a data de corte, observou-se uma VE de 75,5% (IC de 95% bilateral: -370,1%, 99,6%). A VE observada a partir da Dose 1 foi de 14,0% (IC 95% bilateral: -21,2%, 38,4%).

Eficácia Relativa da Vacina de Três Doses vs Duas Doses em Cada Faixa Etária

Para crianças de 2 a < 5 anos de idade, a RVE durante o intervalo de calendário de 07 de fevereiro de 2022 a 29 de abril de 2022, com base em 2 casos relatados pelo menos 7 dias após a Dose 3 (grupo

GERÊNCIA-GERAL DE PRODUTOS BIOLÓGICOS, RADIOFÁRMACOS, SANGUE, TECIDOS, CÉLULAS, ÓRGÃOS E PRODUTOS DE TERAPIAS AVANÇADAS – GGBIO/ANVISA

Parecer Público de Avaliação do Medicamento APROVADO Comirnaty (vacina covid-19) – Ampliação de uso 9



Autenticado eletronicamente, após conferência com original.

<https://infonet.anvisa.gov.br/auth/ticket/2382407>

2382407 SSE255001315620023401 pgg138



BNT162b2) vs 4 casos relatados pelo menos 7 dias após a Dose 2 (grupo placebo) foi de 84,0% (IC de 95% nos dois lados: -11,8%, 98,6%).

Para crianças de 6 meses a < 2 anos de idade, a RVE durante o intervalo de calendário de 07 de fevereiro de 2022 a 29 de abril de 2022 com base em 2 casos relatados pelo menos 7 dias após a Dose 3 (grupo BNT162b2) vs 2 casos relatados pelo menos 7 dias após a dose 2 (grupo placebo) foi de 59,4% (IC de 95% nos dois lados: -459,5%, 97,1%).

Caracterização da Covid-19 confirmada

Os sinais e sintomas relatados associados a casos confirmados de COVID-19 relatados até a data de corte refletiram doença predominantemente leve a moderada e foram geralmente semelhantes nos grupos BNT162b2 e placebo para ambas as faixas etárias. Vários episódios de COVID-19 confirmados virológica e clinicamente foram relatados para poucos participantes em qualquer faixa etária. Todos os participantes com múltiplos episódios de Covid-19 apresentavam doença leve a moderada, com exceção de 1 criança na faixa etária de 2 a < 5 anos cuja doença inicial em setembro de 2021 preenchia um critério de protocolo para doença grave (frequência cardíaca aumentada), seguida por doença não grave em janeiro de 2022. A maioria das crianças com múltiplos episódios confirmados teve coinfecções com outros patógenos respiratórios, e a maioria das doenças foi relatada em janeiro de 2022 ou posteriormente.

Critérios de COVID-19 grave (conforme descrito no protocolo, com base na definição da FDA e modificado para crianças) foram atendidos em 7 casos entre crianças de 2 a < 5 anos de idade, dos quais 5/6 casos no grupo BNT162b2 preencheram um único critério de aumento da frequência cardíaca ou respiratória e 1 caso no grupo placebo preencheu um único critério de diminuição da SpO2 (88% em ar ambiente). Todos esses casos foram considerados pelo investigador, durante a investigação, como não clinicamente significativos, com base no exame durante a consulta da doença, sinais vitais próximos aos limites normais e circunstâncias contribuintes, como o choro da criança durante o exame; observe também que os critérios do protocolo adaptados da definição da FDA foram projetados para identificar de forma conservadora doenças potencialmente graves em crianças. O caso restante no grupo BNT162b2 envolveu uma criança hospitalizada por hipoxemia (88% em ar ambiente) e aumento das frequências cardíaca e respiratória que teve coinfecção com parainfluenza. Entre as crianças de 6 meses a < 2 anos de idade, 1 caso no grupo placebo preencheu um único critério de protocolo de aumento da frequência cardíaca (172 bpm) e envolveu coinfecção com enterovírus; nenhum caso do grupo BNT162b2 preencheu qualquer critério grave. Nenhum caso de Síndrome inflamatória multissistêmica pediátrica (MIS-C) foi relatado em nenhuma faixa etária.

Segurança

GERÊNCIA-GERAL DE PRODUTOS BIOLÓGICOS, RADIOFÁRMACOS, SANGUE, TECIDOS, CÉLULAS, ÓRGÃOS E PRODUTOS DE TERAPIAS AVANÇADAS – GGBIO/ANVISA

Parecer Público de Avaliação do Medicamento APROVADO Comirnaty (vacina covid-19) – Ampliação de uso

10



Autenticado eletronicamente, após conferência com original.

<https://infonet.autenticidade.governo.gov.br/verifica/Token/2382407>

<https://infonet.autenticidade.governo.gov.br/verifica/Token/2382407>

SSE255001315620023401 pgg159

2382407



A segurança foi avaliada de um total de 4.526 crianças (conjunto de análise completo – FAS) de 6 meses a < 5 anos de idade que foram randomizadas 2:1 para receber BNT162b2 3 µg ou placebo, incluindo 2.750 no grupo de 2 a < 5 anos de idade e 1.776 no grupo de 6 meses a <2 anos. O BNT162b2 no nível de dose de 3 µg foi bem tolerado, com base em dados de segurança avaliados até 1 mês após a Dose 3 e eventos adversos (EAs) relatados até uma data limite de dados de 29 de abril de 2022. Os participantes que completaram três doses da intervenção do estudo tiveram um acompanhamento médio de 2,1 meses após a dose 3 a partir da data de corte dos dados (incluindo acompanhamento cego e aberto). Os perfis de reatogenicidade e EAs refletem um perfil vacinal seguro e tolerável em crianças de 6 meses a < 5 anos de idade.

Perfil de Reatogenicidade

A reatogenicidade a três doses de vacina foi principalmente leve a moderada e de curta duração, com a maioria dos eventos ocorrendo em frequências semelhantes ou menores após a terceira dose em comparação com a primeira ou segunda dose de BNT162b2 3 µg em crianças de 6 meses a < 5 anos de idade. O início médio dos eventos de reatogenicidade foi tipicamente de 1 a 2 dias após cada dose e a maioria dos eventos se resolveu dentro de 1 a 2 dias após o início.

Quando comparado com os dados disponíveis de 401 crianças mais velhas de 5 a < 12 anos de idade no Estudo C4591007 e 306 adultos de 18 a 55 anos de idade no Estudo C4591001 que receberam uma terceira dose (de reforço) (de quem os dados foram enviados anteriormente), as incidências da reações locais e eventos sistêmicos mais comumente observados (coletados usando o mesmo aplicativo de e-diário) após a vacinação com BNT162b2 foram marcadamente mais baixos entre 552 crianças de 2 a < 5 anos de idade e 365 crianças de 6 meses a < 2 anos de idade, conforme resumo abaixo.

GERÊNCIA-GERAL DE PRODUTOS BIOLÓGICOS, RADIOFÁRMACOS, SANGUE, TECIDOS, CÉLULAS, ÓRGÃOS E PRODUTOS DE TERAPIAS AVANÇADAS – GGBIO/ANVISA

Parecer Público de Avaliação do Medicamento APROVADO Comirnaty (vacina covid-19) – Ampliação de uso

11

2382407



Autenticado eletronicamente, após conferência com original.

<https://infonet.autenticidade.governo.gov.br/verifica/Token/2382407>

SSE255001315620023401 pgg160



	BNT162b2 (3- μ g) Children 6 months to <2 years		BNT162b2 (3- μ g) Children 2 to <5 years		BNT162b2 (10- μ g) Older Children 5 to <12 years		BNT162b2 (30- μ g) Adults 18 to 55 years	
	Dose 2	Dose 3	Dose 2	Dose 3	Dose 2	Dose 3	Dose 2	Dose 3
• Injection site pain/tenderness:	15.0%	16.0%	31.0%	26.7%	72.2%	73.9%	78.3%	83.0%
• Irritability:	47.4%	43.6%						
• Fatigue:			25.7%	24.5%	46.6%	45.6%	61.5%	63.7%
• Headache:			4.6%	4.9%	30.1%	34.0%	54.0%	48.4%
• Muscle pain:			2.6%	2.0%	12.5%	18.3%	39.3%	39.1%
• Chills:			3.0%	3.3%	10.3%	10.5%	37.8%	29.1%
• Joint pain:			1.4%	1.3%	5.5%	6.7%	23.8%	25.3%
• Fever:	7.4%	6.8%	4.9%	5.1%	8.8%	6.7%	16.4%	8.7%

Note: Systemic event of irritability applicable only to children 6 months to <2 years of age. Systemic events of fatigue, headache, muscle or joint pain, chills applicable only to individuals \geq 2 years of age (children and adults).

Perfil de Evento Adverso

O perfil de EA observado neste estudo não sugeriu nenhuma preocupação séria de segurança para BNT162b2 administrado em três doses no nível de dose de 3 μ g em crianças de 6 meses a < 5 anos de idade. Muitos EAs relatados até 1 mês após a Dose 3 foram consistentes com eventos de reatogenicidade, ou outras infecções ou doenças que se espera que sejam observadas em uma população pediátrica em geral. Poucos eventos adversos graves (SAEs) ou EAs que levaram à retirada do estudo e nenhuma morte foram relatados. Houve poucos EAs de interesse clínico relatados (principalmente casos esperados de linfadenopatia e erupção cutânea), e nenhum caso foi observado de anafilaxia associada à vacina ou miocardite/pericardite. Linfadenopatia e erupções cutâneas são consideradas reações adversas a esta vacina e foram observadas em crianças de 6 meses a < 5 anos de idade após 3 μ g BNT162b2 como segue.

• A linfadenopatia foi identificada em 1 caso (0,1%) entre crianças de 2 a < 5 anos de idade e 2 casos (0,2%) entre crianças de 6 meses a < 2 anos de idade da Dose 1 a 1 mês após a Dose 3. A incidência de linfadenopatia após a Dose 3 de BNT162b2 3 μ g foi ligeiramente maior do que a observada anteriormente após a Dose 2 (0,1%). No entanto, a incidência de linfadenopatia em crianças < 5 anos de idade foi substancialmente menor do que a observada após a Dose 3 de BNT162b2 10 μ g em crianças de 5 a < 12 anos de idade (2,5%) ou Dose 3 de BNT162b2 30 μ g em adultos \geq 18 anos de idade (5,2%). O padrão geral de linfadenopatia aumentada após uma terceira dose tem sido consistente em todas as faixas etárias, provavelmente atribuível a uma resposta imune reforçada, com a incidência geral de linfadenopatia sendo marcadamente menor em crianças < 5 anos de idade após três doses no nível de dose apropriada para a idade.

GERÊNCIA-GERAL DE PRODUTOS BIOLÓGICOS, RADIOFÁRMACOS, SANGUE, TECIDOS, CÉLULAS, ÓRGÃOS E PRODUTOS DE TERAPIAS AVANÇADAS – GGBIO/ANVISA

Parecer Público de Avaliação do Medicamento APROVADO Comirnaty (vacina covid-19) – Ampliação de uso

12

2382407



Autenticado eletronicamente, após conferência com original.

<https://infonet.autenticidade.ans.saude.gov.br/verifica/Token/2382407>

SSE2056001315620023401 pgg141



- Rash foi relatado por 7 participantes (0,4%) na faixa etária de 2 a < 5 anos e por 13 participantes (1,1%) na faixa etária de 6 meses a < 2 anos da Dose 1 a 1 mês pós-Dose 3. Para todas as faixas etárias, as erupções cutâneas foram tipicamente relatadas como leves, desaparecendo em aproximadamente 1 semana após o início, e poucas foram consideradas pelo investigador como relacionadas à vacinação.

Conclusões Gerais

A análise dos dados de imunogenicidade demonstrou uma resposta imune robusta induzida pela vacina BNT162b2 3 µg, quando administrada em três doses a crianças de 6 meses a < 5 anos de idade contra a cepa SARS-CoV-2 de tipo selvagem. Além disso, três doses de BNT162b2 3 µg aumentaram os títulos neutralizantes contra a variante Ômicron, com padrões de resposta geralmente semelhantes aos observados em adultos. É importante ressaltar que estudos de eficácia do mundo real durante o período de pandemia de predominância do Ômicron mostraram consistentemente a necessidade de uma terceira dose para atingir altos níveis de eficácia da vacina contra a COVID-19 sintomática causada pela variante Ômicron.

A totalidade dos dados disponíveis sugere que vacinar crianças de 6 meses a < 5 anos de idade com três doses de BNT162b2 3 µg oferece proteção contra a COVID-19 sintomática com base na avaliação de casos de COVID-19 acumulados até 29 de abril de 2022, durante um período de predominância da variante Ômicron, juntamente com dados de imunogenicidade enviados anteriormente, demonstrando títulos neutralizantes aumentados contra várias linhagens de SARS-CoV-2, incluindo a cepa do tipo selvagem e as variantes Delta e Ômicron. Observa-se que uma imunogenicidade alta foi demonstrada contra a cepa do tipo selvagem e a variante Delta do SARS-CoV-2 após duas ou três doses. Coletivamente, dados clínicos e do mundo real do período de predominância da Ômicron indicam que três doses de BNT162b2 são necessárias para melhorar a proteção limitada observada após duas doses contra doenças sintomáticas devido à variante Ômicron em crianças, assim como foi demonstrado para adultos.

A análise dos dados de segurança não identificou nova preocupação relacionada à segurança para BNT162b2 associada ao nível de dose de 3 µg administrado em três doses a crianças de 6 meses a < 5 anos de idade. A reatogenicidade foi principalmente leve a moderada e de curta duração. O perfil de EA refletiu principalmente reatogenicidade ou doenças comuns da infância. O perfil de segurança observado em todas as faixas etárias continua a demonstrar uma vacina segura e tolerável.

4. Avaliação de Benefício-Risco

Benefícios

GERÊNCIA-GERAL DE PRODUTOS BIOLÓGICOS, RADIOFÁRMACOS, SANGUE, TECIDOS, CÉLULAS, ÓRGÃOS E PRODUTOS DE TERAPIAS AVANÇADAS – GGBIO/ANVISA

Parecer Público de Avaliação do Medicamento APROVADO Comirnaty (vacina covid-19) – Ampliação de uso

13

2382407



Autenticado eletronicamente, após conferência com original.

<https://infonet.autenticidade.ans.br/certificado/verificar?certificado=2382407>

<https://infonet.autenticidade.ans.br/certificado/verificar?certificado=2382407>

SSE255001315620023401 pgg182



Os dados disponíveis comprovam a eficácia da série primária de 3 doses da vacina Pfizer-BioNTech COVID-19 (3 µg cada dose) na prevenção da COVID-19 na faixa etária de 6 meses a < 5 anos. Para cada uma das faixas etárias de 6 a 23 meses e 2 a < 5 anos, a eficácia da vacina foi inferida por *immunobridging*, com base na comparação de respostas de anticorpos neutralizantes com teste formal de hipóteses, para um grupo comparador de participantes de 16 a 25 anos de idade de um estudo de eficácia de desfecho clínico no qual a VE observada foi de 91,2% (IC de 95%: 88,3, 93,5) em participantes de 16 a 55 anos de idade. Estudos observacionais pós-registro da vacina Comirnaty® demonstraram diminuição da eficácia de uma série primária contra a variante Ômicron, atualmente predominante, em comparação com a eficácia contra a cepa e variantes ancestrais (Alpha, Delta) que eram predominantes durante os estudos de registro em adultos e faixas etárias pediátricas mais velhas. Consistentemente com esta observação, análises descritivas de imunogenicidade com base em um ensaio FFRNT 50% exploratório em participantes de 6 meses a 4 anos de idade indicam títulos neutralizantes mais baixos contra a variante Ômicron do que contra a cepa ancestral e a variante Delta. Dados preliminares de VE descritivos disponíveis do estudo de Fase 2/3 em andamento em 555 participantes de 6 a 23 meses de idade e 860 participantes de 2 a < 5 anos de idade que receberam 3 doses de BNT162b2 ou placebo são limitados por um pequeno número de casos que impediram uma estimativa confiável de VE pós-dose 3.

No Brasil, entre lactentes e crianças de 6 meses a < 5 anos de idade, as taxas de hospitalização e óbito por COVID-19 são maiores do que entre crianças e adolescentes de 6 a 19 anos e de adultos de 20 a 29 anos e 30 a 39 anos e comparáveis a indivíduos de 40 a 49 anos, ressaltando o benefício de uma vacina Covid-19 eficaz nesta faixa etária. Em faixas etárias pediátricas mais avançadas, a vacina demonstrou prevenir hospitalização e outras sequelas graves, como MIS-C, com maior eficácia contra esses desfechos mais graves, inclusive durante o atual período predominante da variante Ômicron. Dada a incerteza da pandemia de COVID-19 e a probabilidade de transmissão contínua de SARS-CoV-2 durante os meses seguintes, a disponibilização da vacina para uso em crianças de 6 meses a < 5 anos de idade provavelmente terá um efeito benéfico na COVID-19 associada a morbidade e mortalidade nessa faixa etária.

Incertezas relacionadas aos benefícios

As incertezas associadas aos benefícios da vacina Pfizer-BioNTech COVID-19, quando usada em crianças de 6 meses a < 5 anos de idade incluem o seguinte:

- Duração da eficácia da vacina: o período de avaliação cego e controlado por placebo para análises descritivas de eficácia foi limitado (1 mês) e o declínio da proteção após uma série primária foi observado em grupos etários mais velhos;
 - Duração da imunogenicidade humoral e celular da vacina em crianças de 6 meses a 5 anos de idade: os dados fornecidos do estudo C4591007 em crianças de 6 meses a 5 anos de idade são limitados a

GERÊNCIA-GERAL DE PRODUTOS BIOLÓGICOS, RADIOFÁRMACOS, SANGUE, TECIDOS, CÉLULAS, ÓRGÃOS E PRODUTOS DE TERAPIAS AVANÇADAS – GGBIO/ANVISA

Parecer Público de Avaliação do Medicamento APROVADO Comirnaty (vacina covid-19) – Ampliação de uso

14

Autenticado eletronicamente, após conferência com original.

<https://infoteg.autenticidade.assinatura.camaraleg.br/?codArquivoTeor=2382407>

www.bsp.org.cn | 13622222947 | pg@bsp.org.cn

SEE22360@131662/0023401 pgg1@3

2382407



uma avaliação de GMTs de anticorpos neutralizantes para SARS-COV-2 e soro-resposta em 1 mês após a dose 3. Entretanto, o estudo apresenta vários desfechos secundários/exploratórios de vários parâmetros de imunidade humoral e celular, que deverão ser entregues até o relatório final deste estudo;

- Necessidade de uma dose de reforço: com base na experiência com adultos, é provável que uma dose de reforço seja necessária além da série primária de três doses, para aumentar a robustez, amplitude e duração da proteção contra variantes SARS-CoV-2 atualmente circulantes e emergentes em crianças de 6 meses a 4 anos de idade;
 - Eficácia em certas populações com alto risco de Covid-19 grave, incluindo indivíduos imunocomprometidos;
 - Benefícios em indivíduos previamente infectados com SARS-CoV-2: análises descritivas de eficácia pós-dose 3 não incluem casos em participantes previamente infectados, porque nenhum caso de Covid-19 ocorreu após a dose 3 em participantes previamente infectados. No entanto, dados observacionais com outras vacinas COVID-19 demonstraram um benefício adicional da vacinação à proteção conferida pela imunidade natural. Além disso, para indivíduos previamente infectados com a variante Ômicron do SARS-CoV-2, uma vacina baseada na proteína S da cepa ancestral poderia fornecer uma maior amplitude de proteção contra variantes de SARS-CoV-2;
 - Eficácia na prevenção de sequelas pós-aguda de COVID-19: os dados disponíveis não são conclusivos sobre a eficácia das vacinas COVID-19 atualmente em uso contra sequelas de longo prazo de COVID-19 entre indivíduos infectados apesar da vacinação. É necessária uma avaliação adicional para avaliar o efeito desta vacina na prevenção dos efeitos a longo prazo do COVID-19, incluindo dados de ensaios clínicos e do uso da vacina pós-registro;
 - Eficácia futura da vacina influenciada pelas características da pandemia, incluindo o surgimento de novas variantes: a evolução contínua da pandemia, incluindo mudanças na infectividade do vírus, mutações antigenicamente significativas na proteína S e mudanças na prática de intervenções não farmacológicas para mitigar a transmissão, provavelmente influenciará a eficácia da vacina ao longo do tempo. A avaliação contínua da eficácia da vacina após o registro é fundamental;
 - Eficácia da vacina contra infecção assintomática e transmissão de SARS-CoV-2: Os dados disponíveis para vacinas COVID-19 atualmente em uso demonstraram que a eficácia contra infecção assintomática é menor e menos durável do que a eficácia contra COVID-19 sintomática.

Para esclarecer parte das incertezas descritas acima, foi solicitado e entregue pela empresa, conforme um TERMO DE COMPROMISSO, para a apresentação dos Relatórios Interinos e Final do Estudo C4591007, assim que disponíveis.

Riscos conhecidos e potenciais

GERÊNCIA-GERAL DE PRODUTOS BIOLÓGICOS, RADIOFÁRMACOS, SANGUE, TECIDOS, CÉLULAS, ÓRGÃOS E PRODUTOS DE TERAPIAS AVANÇADAS – GGBIO/ANVISA

Parecer Público de Avaliação do Medicamento APROVADO Comirnaty (vacina covid-19) – Ampliação de uso

15

2382407



Autenticado eletronicamente, após conferência com original.

<https://infoteg.autenticidade.assinatura.camara.leg.br/?codArquivoTeor=2382407>



Nos participantes do estudo de 6 meses a 4 anos de idade, houve taxas numericamente mais altas de EAs locais e sistêmicos solicitados em indivíduos vacinados com BNT162b2 do que com placebo. Em geral, as taxas desses EAs relatados entre os participantes de 6 meses a 4 anos de idade foram menores do que os relatados entre grupos etários mais velhos e provavelmente refletem o menor conteúdo de mRNA da vacina avaliada em participantes de 6 meses a 4 anos de idade. Ao considerar EAs não solicitados relatados entre os participantes de 6 meses a 4 anos de idade, os dados de segurança disponíveis de um banco de dados total de mais de 3.000 indivíduos vacinados não sugerem novas preocupações de segurança em comparação com o perfil de segurança descrito em grupos etários mais velhos.

Anafilaxia, principalmente entre indivíduos com histórico de reações alérgicas graves a outros medicamentos ou alimentos, foi documentada em uma taxa de aproximadamente 6 casos por milhão de doses entre os indivíduos vacinados com BNT162b2 com 16 anos de idade ou mais (semelhante em magnitude às taxas relatadas de anafilaxia após outras vacinas preventivas registradas). O risco de reações alérgicas, incluindo o potencial de reações alérgicas graves e a necessidade de os provedores de vacinas serem capazes de gerenciá-las caso ocorram e uma contraindicação para uso em indivíduos com alergia conhecida a qualquer componente da vacina, são descritos na bula da vacina. Além disso, o risco de anafilaxia/reações alérgicas graves será avaliado como parte do Plano de Gerenciamento de Risco da vacina.

A miocardite/pericardite, em particular na primeira semana após a Dose 2, é um risco conhecido associado à vacina Pfizer-BioNTech COVID-19 e é maior entre adolescentes do sexo masculino de 16 a 17 anos de idade em comparação com grupos etários mais jovens e mais velhos. Em contraste com a miocardite na era pré-Covid-19, a maioria dos casos relatados de miocardite associada à vacina envolveu resolução rápida dos sintomas com tratamento conservador; no entanto, as sequelas a longo prazo da miocardite associada à vacina, se houver, ainda precisam ser determinadas. O risco de miocardite/pericardite associada à vacina entre crianças de 6 meses a < 5 anos de idade é desconhecido no momento. Nenhum caso de miocardite ou pericardite foi relatado entre mais de 3.000 crianças vacinadas no ensaio clínico, algumas das quais tiveram pelo menos 1 mês de acompanhamento pós-Dose 3. No entanto, este banco de dados de segurança não é grande o suficiente para quantificar a frequência deste EA incomum. Existem dados que sustentam que o risco de miocardite associada à vacina pode ser menor entre crianças de 6 meses a < 5 anos de idade, em comparação com adolescentes de 16 a 17 anos de idade, que incluem uma menor taxa de miocardite associada à vacina em meninos de 5 a < 12 anos de idade, do que em meninos de 12-15 e 16-17 anos de idade, e taxas mais baixas de reatogenicidade sistêmica em participantes de 6 meses a 4 anos de idade associadas ao menor conteúdo de mRNA da vacina destinada ao uso nessa faixa etária.

Incertezas relacionadas aos riscos

GERÊNCIA-GERAL DE PRODUTOS BIOLÓGICOS, RADIOFÁRMACOS, SANGUE, TECIDOS, CÉLULAS, ÓRGÃOS E PRODUTOS DE TERAPIAS AVANÇADAS – GGBIO/ANVISA

Parecer Público de Avaliação do Medicamento APROVADO Comirnaty (vacina covid-19) – Ampliação de uso

16

2382407



Autenticado eletronicamente, após conferência com original.

<https://infonet.e-autenticidade/assinatura/camaralegal/rendi/req/2382407>

EE2255001315620023401 pgg245



As incertezas associadas aos riscos da vacina Pfizer-BioNTech Covid-19, quando usada em crianças de 6 meses a < 5 anos de idade incluem o seguinte:

- Risco de miocardite/pericardite, conforme descrito acima, incluindo:
 - Incidência de miocardite/pericardite em crianças de 6 meses a 4 anos de idade;
 - Sequelas e resultados de curto prazo e potenciais de longo prazo em indivíduos afetados;
 - Se a vacina está associada a miocardite subclínica e, em caso afirmativo, se há sequelas a longo prazo;
 - O mecanismo de ação pelo qual a vacina pode causar miocardite e pericardite não foi estabelecido.
- Segurança em certas subpopulações
 - Os dados disponíveis são insuficientes para tirar conclusões sobre a segurança da vacina em certas subpopulações, como crianças imunocomprometidas;
 - Os dados de segurança em crianças previamente infectadas com SARS-CoV-2 são limitados; no entanto, os dados disponíveis não sugerem reatogenicidade aumentada ou outras preocupações de segurança entre crianças previamente infectadas.
- Reações adversas muito incomuns, ou que requerem um acompanhamento mais longo para serem detectadas.

Balanço benefícios x riscos

Com base nos dados resumidos neste parecer e no resumo dos benefícios e riscos descritos acima, os benefícios conhecidos e potenciais da vacina superam os riscos conhecidos e potenciais quando usada para imunização ativa para prevenir a Covid-19 causada por SARS-CoV -2 em indivíduos de 6 meses a < 5 anos de idade. Os benefícios conhecidos e potenciais incluem redução do risco de Covid-19 e sequelas graves associadas. Os benefícios potenciais que podem ser avaliados posteriormente, mas não são necessários para apoiar esta aprovação, incluem a duração da eficácia da vacina, a necessidade de uma dose de reforço, proteção contra variantes emergentes de SARS-CoV-2, redução na infecção assintomática e transmissão por SARS-CoV-2 e eficácia em certas populações de alto risco, como indivíduos gravemente imunocomprometidos. Os riscos conhecidos e potenciais incluem reações adversas locais e sistêmicas comuns e menos comuns como linfadenopatia e reações de hipersensibilidade. Os riscos que devem ser avaliados incluem a quantificação da taxa de miocardite/pericardite associada à vacina nessa faixa etária e a vigilância de outras reações adversas que podem se tornar aparentes com o uso mais amplo da vacina e com maior duração do acompanhamento. Reconhecendo as incertezas atuais sobre benefícios e riscos, uma análise qualitativa prevê que os benefícios gerais da vacinação superam os riscos em indivíduos de 6 meses a < 5 anos de idade.

GERÊNCIA-GERAL DE PRODUTOS BIOLÓGICOS, RADIOFÁRMACOS, SANGUE, TECIDOS, CÉLULAS, ÓRGÃOS E PRODUTOS DE TERAPIAS AVANÇADAS – GGBIO/ANVISA

Parecer Público de Avaliação do Medicamento APROVADO Comirnaty (vacina covid-19) – Ampliação de uso

17



Autenticado eletronicamente, após conferência com original.

<https://infonet.anvisa.gov.br/auth/realms/infonet/protocol/2023/2023071316020023401/pgg246>

SSE2023071316020023401 pgg246

2382407



Com base nas considerações descritas acima, foi aprovado o uso da vacina Comirnaty® como uma série primária de 3 doses (3 µg cada dose, com um intervalo de 3 semanas entre as duas primeiras doses, seguido por uma terceira dose pelo menos 8 semanas após a segunda dose) em lactentes e crianças de 6 meses a < 5 anos de idade.

Bula

A bula proposta atende aos requerimentos específicos da legislação brasileira.

As seguintes alterações foram feitas no texto de bula em decorrência da inclusão de nova indicação/ampliação de uso/alteração de posologia:

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

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

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

Avaliação *Ad hoc*

Foi realizada em 18/08/2022 uma reunião com diversos especialistas e representantes de sociedades médicas com notórios saber, incluindo entre outros as Sociedades Brasileiras de Pediatria (SBP), de Imunizações (SBIm), de Infectologia (SBI), Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia (SBPT) e a Associação Brasileira de Saúde Coletiva (Abrasco) sobre os benefícios/riscos da ampliação de uso da vacina Comirnaty para lactentes e crianças de 6 meses a 5 anos de idade.

Essas associações concluíram pelo seguinte posicionamento:

- Condições a serem cumpridas pela empresa após a autorização de uso da vacina neste grupo etário:
A SBP, SBIm, SBI, SBPT e Abrasco entendem que, após a aprovação pela agência regulatória e uso na população da vacina Comirnaty (Pfizer) em crianças de 6 meses a 4 anos, o fabricante deverá manter vigilância de eventos adversos indesejáveis pós-comercialização (fase 4), assim como acompanhar os dados de efetividade da vacina nos diferentes cenários epidemiológicos, com avaliação das respostas às variantes atuais e novas, bem como a realização de estudos sobre duração de proteção.

GERÊNCIA-GERAL DE PRODUTOS BIOLÓGICOS, RADIOFÁRMACOS, SANGUE, TECIDOS, CÉLULAS, ÓRGÃOS E PRODUTOS DE TERAPIAS AVANÇADAS – GGBIO/ANVISA

Parecer Público de Avaliação do Medicamento APROVADO Comirnaty (vacina covid-19) – Ampliação de uso

18

2382407



Autenticado eletronicamente, após conferência com original.

<https://infonet.autenticidade.ans.br/certificado/verificar?certificado=2382407>

UNICO/PUBLICO/2022/00023401/2022/00023401/pgg247



Sugerimos também a realização de estudos que possam identificar a possibilidade de coadministração com outras vacinas pediátricas; uso da vacina em esquemas alternativos, com doses de reforço e intervalos de doses superiores aos utilizados no estudo; estudos de imunogenicidade com as vacinas adaptadas às novas variantes também em grupos etários pediátricos, além de dados de resposta imune celular.

A SBP, SBIm, SBI, SBPT e Abrasco têm entendimento que, à luz dos conhecimentos ora vigentes e no contexto atual da pandemia, os benefícios da vacinação na população de crianças de 6 meses a 4 anos, com a vacina Comirnaty (Pfizer), particularmente pela expectativa de redução do risco de hospitalizações, superam os eventuais riscos associados à vacinação.

Termo de Compromisso

Considerando os dados apresentados e a discussão ocorrida com o grupo de consultores *Ad hoc*, a empresa foi demanda a protocolar termo de compromisso, o qual segue abaixo:

Ordem de Realização	Descrição do item Conforme Ofício de Comunicação enviado pela Anvisa	Data em que o item estará disponível na empresa	Data Cumprimento para a Anvisa
1º.	Plano de comunicação de riscos, voltado principalmente para prevenir erros de vacinação, que são eventos adversos evitáveis (GFARM)	5 dias úteis após aprovação	5 dias úteis após aprovação
2º.	Relatórios interinos do Estudo C4591007	Julho/2023	31/Agosto/2023
3º.	Relatório final do Estudo C4591007	Dezembro/2024	31/Janeiro/2025

GERÊNCIA-GERAL DE PRODUTOS BIOLÓGICOS, RADIOFÁRMACOS, SANGUE, TECIDOS, CÉLULAS, ÓRGÃOS E PRODUTOS DE TERAPIAS AVANÇADAS – GGBIO/ANVISA

Parecer Público de Avaliação do Medicamento APROVADO Comirnaty (vacina covid-19) – Ampliação de uso

19

2382407



Autenticado eletronicamente, após conferência com original.

<https://infonet.autenticidade.assintoma.com.br/verifica/Token/2382407>

UNIVERSITÁRIO DE SANTA MARIA (USM) - ANVISA - SSE2056001315620023401 pgg248



5. Conclusão

O processo especificado atende satisfatoriamente a dispositivos legais: Lei nº. 6.360/1976, Decreto nº. 8.077/2013, RDC nº 413/2020, IN nº 65/2020 e RDC nº 415/2020.

Ante o exposto, concluiu-se pelo **DEFERIMENTO** do pedido de ampliação de uso para a vacina Comirnaty®, para a seguinte apresentação:

- 40 MCG SUS DIL INJ CT 10 FA VD INC X 0,4 ML

6. Publicação da Decisão

A Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa) publicou a ampliação do uso da vacina Comirnaty (vacina covid-19) para crianças de 6 meses a 4 anos de idade no Diário Oficial de União n° 177-A em 16/09/2022, por meio da Resolução-RE n ° 3083, de 16/09/2022.

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.

GERÊNCIA-GERAL DE PRODUTOS BIOLÓGICOS, RADIOFÁRMACOS, SANGUE, TECIDOS, CÉLULAS, ÓRGÃOS E PRODUTOS DE TERAPIAS AVANÇADAS – GGBIO/ANVISA

Parecer Público de Avaliação do Medicamento APROVADO Comirnaty (vacina covid-19) – Ampliação de uso

20

2382407



Autenticado eletronicamente, após conferência com original.

<https://infoteg.autenticidade-assinatura.camara.leg.br/?codArquivoTear=2382407>

SEE22360@131662/0023421 pgg249



**Excipientes: di-hexildecanoato de di-hexilaminobutanol, ditetradecilmetoxyipolietilenoglicolacetamida, levoalfafosfatidilcolina distearoila, colesterol, trometamina, cloridrato de trometamina, sacarose, água para injetáveis.

2382407



L-PLD_Bra_CDSv14_26Jul2022_SMPC_02Feb2022_v1_COMSUI_41_VP
6/Jul/2022

2

Autenticado eletronicamente, após conferência com original.

<https://infoteka-autenticidadeassinaturacamaralegalizada.com.br/arquivo/Item-2382407.html?761261851.9133502502040710622023-21> / pg. 51

II - INFORMAÇÕES AO PACIENTE

1. PARA QUE ESTE MEDICAMENTO É INDICADO?

Comirnaty® é uma vacina para prevenir a doença COVID-19 provocada pelo vírus SARS-CoV-2 em indivíduos com idade igual ou superior a 6 meses de vida.

2. COMO ESTE MEDICAMENTO FUNCIONA?

A vacina faz com que o sistema imune (as defesas naturais do organismo) produza anticorpos e células de defesa que atuam contra o vírus SARS-CoV-2, possibilitando assim a proteção contra a doença COVID-19.

Uma vez que a Comirnaty® possui apenas uma parte sintética do material genético do vírus, e não o vírus em si, ela não provoca a doença COVID-19 em quem a recebe.

3. QUANDO NÃO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO?

Comirnaty® não deve ser administrada em pessoas que tenham apresentado reação alérgica (hipersensibilidade) aos componentes dessa vacina. Os componentes de Comirnaty® estão listados no item “Composição” desta bula.

4. O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO?

Converse com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro antes de ser administrada a vacina se você:

- Alguma vez teve uma reação alérgica grave ou problemas respiratórios após qualquer outra injeção de vacina ou após você ter recebido Comirnaty® no passado.
- Está se sentindo nervoso com o processo de vacinação ou já desmaiou após qualquer aplicação de injeção.
- Se nesse momento está com doença aguda, ou infecção com febre alta. No entanto, você pode ser vacinado Se estiver apresentando febre baixa ou quadro leve de infecção.
- Se tiver problemas de hemorragia ou coagulação, machuca-se com facilidade ou utilizar um medicamento para prevenir a formação de coágulos sanguíneos, ou qualquer tratamento para afinar o sangue.
- Tem um sistema imunológico enfraquecido, ou é um imunossuprimido, seja por uma doença ou por estar fazendo uso de algum medicamento para o tratamento de alguma doença.
- Está grávida ou amamentando.

Casos muito raros de miocardite (inflamação do músculo cardíaco) e pericardite (inflamação do revestimento exterior do coração) foram relatados após vacinação com Comirnaty®. Normalmente, os casos ocorreram com mais frequência em homens mais jovens e após a segunda dose da vacina e em até 14 dias após a vacinação. Geralmente são casos leves e os indivíduos tendem a se recuperar dentro de um curto período de tempo após o tratamento padrão e repouso. Após a vacinação, você deve estar alerta para sinais de miocardite e pericardite, como falta de ar, palpitações e dores no peito, e procurar atendimento médico imediato, caso ocorram.

Assim como acontece com qualquer vacina, o esquema de vacinação de 2 doses de Comirnaty® pode não proteger totalmente todos os indivíduos que a recebem. Não se sabe quanto tempo dura a proteção gerada pela vacina em quem a recebe.

Crianças e adolescentes

Não se recomenda a sua utilização em crianças com idade inferior a 6 meses de vida.

Interações medicamentosas

Essa vacina não foi avaliada para uso concomitante, ou seja, no mesmo dia ou junto com outra vacina.

É recomendado que sejam seguidas as recomendações locais.

Gravidez e amamentação

Se você está grávida ou amamentando, acredita que pode estar grávida ou está planejando ter um bebê, consulte o seu médico ou farmacêutico antes de receber esta vacina.

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

Dirigir veículos e utilizar máquinas

Alguns dos efeitos da vacinação mencionados na questão 8. Quais os males que este medicamento pode causar? podem afetar temporariamente a sua capacidade de dirigir ou utilizar máquinas. Aguarde até que estes efeitos tenham desaparecido antes de dirigir ou utilizar máquinas.



L-PLD_Bra_CDSv14_26Jul2022_SMPC_02Feb2022_v1_COMSUI_41_VP
6/Jul/2022

Autenticado eletronicamente, após conferência com original.

<https://infotextautenticidade.governadorvaldomirolopes.com.br/legible/2382407> 0076126851.9133502500040710622023-21 / pg. 52



Comirnaty® é essencialmente livre de potássio e sódio

Esta vacina contém menos de 1 mmol de potássio (39 mg) por dose, ou seja, é essencialmente "livre de potássio".

Esta vacina contém menos de 1 mmol de sódio (23 mg) por dose, ou seja, é essencialmente "livre de sódio".

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

Informe ao seu médico ou cirurgião-dentista se você está fazendo uso de algum outro medicamento.

Não use medicamento sem o conhecimento do seu médico. Pode ser perigoso para a sua saúde.

5. ONDE, COMO E POR QUANTO TEMPO POSSO GUARDAR ESTE MEDICAMENTO?

Manter este medicamento fora da vista e do alcance das crianças.

A seguinte informação sobre o armazenamento, o prazo de validade e a utilização e manuseio destina-se aos profissionais de saúde.

Não utilize este medicamento após o prazo de validade impresso no cartucho e no rótulo após "EXP". O prazo de validade corresponde ao último dia do mês indicado.

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

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

Conservar na embalagem original para proteger da luz.

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

Quando estiver pronto para descongelar ou usar a vacina:

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

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

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

Frasco fechado

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

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

Uma vez retirada do armazenamento de congelamento, a vacina fechada pode ser armazenada por até 1 mês entre 2 °C e 8 °C. Dentro do prazo de validade de 1 mês a 2 °C a 8 °C, até 12 horas podem ser usadas para o transporte. Antes do uso, a vacina fechada pode ser armazenada por até 2 horas a temperatura até 30 °C.

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

Tratamento de variações de temperatura, uma vez removido do congelador

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

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



L-PLD_Bra_CDSv14_26Jul2022_SMPC_02Feb2022_v1_COMSUI_41_VP
6/Jul/2022

Autenticado eletronicamente, após conferência com original.

<https://infotext.autenticidade.governo.br/legible/2382407/0076126851.9133502500040710622023-21> / pg. 53

2382407

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

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

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

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

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

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

Medicamento diluído

A estabilidade química e física, incluindo durante o transporte, foi demonstrada durante 6 horas a uma temperatura entre 2 °C e 25 °C após diluição em solução injetável de cloreto de sódio 9 mg/mL (0,9%). Do ponto de vista microbiológico, a vacina deve ser utilizada imediatamente. É fortemente recomendado que o produto diluído seja mantido entre 2-8 °C, considerando as possíveis variações climáticas. O produto diluído não utilizado no período de 6 horas deverá ser descartado.

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

Comirnaty® (diluir antes de usar) para crianças de 5 a 11 anos de idade (ou seja, 5 a menos de 12 anos de idade), podem ser armazenados em uma geladeira entre 2 °C e 8 °C por um único período de até 10 semanas, não excedendo a data de validade original (EXP). Alternativamente, a vacina pode ser armazenada em um freezer de -90 °C a -60 °C. O prazo de validade para armazenamento entre -90 °C e -60 °C está impresso no frasco e no cartucho após “EXP”.

A vacina pode ser recebida congelada entre -90 °C e -60 °C. A vacina congelada também pode ser armazenada entre -90 °C e -60 °C ou entre 2 °C e 8 °C após o recebimento. Ao mover o produto para um armazenamento entre 2 °C a 8 °C, o prazo de validade atualizado deve ser escrito na embalagem externa e a vacina deve ser usada ou descartada dentro do prazo de validade atualizado. A data de validade original deve ser riscada.

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

Conservar na embalagem original para proteger da luz.

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

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

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

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

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

Frasco fechado



L-PLD_Bra_CDSv14_26Jul2022_SMPC_02Feb2022_v1_COMSUI_41_VP
6/Jul/2022

Autenticado eletronicamente, após conferência com original.

<https://infotext.autenticidade.governadorvaldomiro/legis/2382407> (0076126851.9133502500040710623023-21 / pg. 54



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

Comirnaty® (diluir antes de usar) para crianças de 5 a 11 anos de idade (ou seja, 5 a menos de 12 anos de idade) pode ser recebido congelado entre -90 °C e -60 °C. As vacinas congeladas também podem ser armazenadas entre -90 °C e -60 °C ou entre 2 °C e 8 °C após o recebimento.

Uma vez retirado do armazenamento de congelamento, o frasco fechado pode ser armazenado em uma geladeira entre 2 °C e 8 °C durante um período único de 10 semanas dentro do prazo de validade de 12 meses.

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

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

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

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

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

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

Medicamento diluído

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

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

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

A vacina será recebida congelada entre -90 °C e -60 °C. A vacina congelada também pode ser armazenada entre -90 °C e -60 °C ou entre 2 °C e 8 °C após o recebimento. Ao mover o produto para um armazenamento entre 2 °C a 8 °C, o prazo de validade atualizado deve ser escrito na embalagem externa e a vacina deve ser usada ou descartada dentro do prazo de validade atualizado. A data de validade original deve ser riscada.

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

Conservar na embalagem original para proteger da luz.

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

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

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

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

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



L-PLD_Bra_CDSv14_26Jul2022_SMPC_02Feb2022_v1_COMSUI_41_VP
6/Jul/2022

Autenticado eletronicamente, após conferência com original.

<https://infotext.autenticidade.governadorvaladareslegis/CodeArquivo?Id=2382407> 0076126851.9133502500040710622023-21 / pg. 55

Frasco fechado

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Medicamento diluído

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

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

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

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento. Caso ele esteja no prazo de validade e você observe alguma mudança no aspecto, consulte o farmacêutico para saber se poderá utilizá-lo.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

Características do produto: dispersão congelada branca a esbranquiçada.

6. COMO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO?

Pessoas com 12 anos de idade ou mais:

Uma dose da vacina **Comirnaty® (diluir antes de usar)** equivalente a 0,3 mL é administrada como injeção no músculo da parte superior do braço (deltóide).

Para que o esquema vacinal fique completo, você deve receber duas doses da vacina Comirnaty®, com um intervalo recomendado de 21 dias (3 semanas), entre a primeira e a segunda dose.

Uma dose de reforço (terceira dose) de Comirnaty® pode ser administrada por via intramuscular após pelo menos 6 meses após a segunda dose em indivíduos com 18 anos de idade ou mais. A decisão de quando e para quem implementar uma terceira dose de Comirnaty® deve ser feita com base nos dados de efetividade da vacina disponíveis, levando em consideração dados de segurança limitados.

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

Você pode não estar protegido até pelo menos 7 dias após a segunda dose da vacina.



L-PLD_Bra_CDSv14_26Jul2022_SMPC_02Feb2022_v1_COMSUI_41_VP
6/Jul/2022

Autenticado eletronicamente, após conferência com original.

<https://infotextautenticidadeassinaturarecomaralegion/codArquivo?leitor=2382407> 0077626851.91335025000407106232023-21 / pg. 56

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

Comirnaty® (diluir antes de usar) para crianças de 5 a 11 anos de idade (ou seja, 5 a menos de 12 anos de idade) é administrada como injeção no músculo da parte superior do braço (deltóide) após diluição como uma série primária de 2 doses (0,2 mL).

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

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

Para que o esquema vacinal fique completo, você deve receber duas doses da vacina Comirnaty®, com um intervalo recomendado de 21 dias (3 semanas) entre a primeira e a segunda dose.

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

Você pode não estar protegido até pelo menos 7 dias após a segunda dose da vacina.

Indivíduos de 6 meses a <5 anos de idade

Em indivíduos de 6 a menos de 12 meses de idade, Comirnaty® (diluir antes de usar) para idade e 6 meses a <5 anos é administrado como injeção no músculo na face anterolateral da coxa. Em indivíduos com idade igual ou superior a 1 ano, Comirnaty® (diluir antes de usar) para idade e 6 meses a <5 anos é administrado como injeção no músculo na face anterolateral da coxa ou no músculo da parte superior do braço (deltóide) após diluição como uma série primária de 3 doses (0,2 mL). As 2 doses iniciais são administradas com 3 semanas de intervalo, seguidas por uma terceira dose administrada pelo menos 8 semanas após a segunda dose.

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

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

Intercambialidade

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

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

Caso ainda tenha dúvidas sobre a utilização de Comirnaty®, pergunte ao seu médico, farmacêutico ou enfermeiro.

Siga a orientação de seu médico, respeitando sempre os horários, as doses e a duração do tratamento.

Não interrompa o tratamento sem o conhecimento do seu médico.

7. O QUE DEVO FAZER QUANDO EU ME ESQUECER DE USAR ESTE MEDICAMENTO?

Em caso de dúvidas, procure orientação do farmacêutico ou de seu médico, ou cirurgião-dentista.

8. QUAIS OS MALES QUE ESTE MEDICAMENTO PODE ME CAUSAR?

Como todas as vacinas, a Comirnaty® pode causar efeitos secundários, embora estes não se manifestam em todas as pessoas.

Reações adversas em estudos clínicos com Comirnaty® e experiência pós-autorização em pessoas com 5 anos de idade ou mais:



L-PLD_Bra_CDSv14_26Jul2022_SMPC_02Feb2022_v1_COMSUI_41_VP
6/Jul/2022

Autenticado eletronicamente, após conferência com original.

<https://infotextautenticidadeassinaturacamaralegalizada.com.br/legion/2382407> 00761261851.91335025000407106232023-21 / pg. 57



Reações muito comuns (ocorrem em 10% dos pacientes que utilizam este medicamento): dor de cabeça, diarreia, dor nas articulações, dor muscular, dor e inchaço no local de injeção, cansaço, calafrios e febre.

Reações comuns (ocorrem entre 1% e 10% dos pacientes que utilizam este medicamento): náusea, vômito e vermelhidão no local de injeção.

Reações incomuns (ocorrem entre 0,1% e 1% dos pacientes que utilizam este medicamento): aumento dos gânglios linfáticos (ou ínguas), reações de hipersensibilidade [por exemplo, erupção cutânea (lesão na pele), prurido (coceira), urticária (alergia da pele com forte coceira), angioedema (inchaço das partes mais profundas da pele ou da mucosa)], diminuição de apetite, insônia, letargia (cansaço e lentidão de reações e reflexos), hiperidrose (suor excessivo), suor noturno, dor nos membros (braço), astenia (fraqueza, cansaço físico intenso), sensação de mal-estar e prurido no local de injeção.

Reações raras (ocorrem entre 0,01% e 0,1% dos pacientes que utilizam este medicamento): paralisia facial aguda.

Reações muito raras (ocorrem em menos de 0,01% dos pacientes que utilizam este medicamento): miocardite (infecção das fibras do coração) e pericardite (inflamação do revestimento externo do coração)

Desconhecidas (não pode ser estimada a partir dos dados disponíveis): reação alérgica grave (anafilaxia), parestesia (aparecimento, sem estimulação, de sensações espontâneas e mal definidas ("formigamento")), hipoestesia (diminuição da sensibilidade), eritema multiforme (reação na pele que causa manchas ou placas vermelhas, que se parecem com um alvo ou "olho de búfalo" e apresenta um centro vermelho escuro rodeado por halos vermelhos e pálidos), inchaço extenso do membro vacinado, inchaço da face (pode ocorrer inchaço da face em pacientes que receberam preenchedores dermatológicos faciais).

Reações adversas em estudos clínicos com Comirnaty® e experiência pós-autorização em indivíduos de 2 a menos de 5 anos de idade:

Reações muito comuns (ocorrem em 10% dos pacientes que utilizam este medicamento): diarreia, dor no local de injeção, cansaço, vermelhidão no local de injeção, febre.

Reações comuns (ocorrem entre 1% e 10% dos pacientes que utilizam este medicamento): dor de cabeça, vômito, dor muscular, dor nas articulações, inchaço no local de injeção, calafrios.

Reações incomuns (ocorrem entre 0,1% e 1% dos pacientes que utilizam este medicamento): aumento dos gânglios linfáticos (ou ínguas), erupção cutânea (lesão na pele), urticária (alergia da pele com forte coceira), diminuição de apetite, náusea e dor nos membros (braço), astenia (fraqueza, cansaço físico intenso).

Desconhecida (não pode ser estimado a partir dos dados disponíveis): reação alérgica grave (anafilaxia).

Reações adversas em estudos clínicos com Comirnaty® e experiência pós-autorização em indivíduos de 6 meses a menos de 2 anos de idade:

Reações muito comuns (ocorrem em 10% dos pacientes que utilizam este medicamento): diminuição de apetite, irritabilidade, sensibilidade no local da injeção, vermelhidão no local de injeção, febre.

Reações comuns (ocorrem entre 1% e 10% dos pacientes que utilizam este medicamento): erupção cutânea (lesão na pele), vômito, diarreia, inchaço no local de injeção.

Reações incomuns (ocorrem entre 0,1% e 1% dos pacientes que utilizam este medicamento): aumento dos gânglios linfáticos (ou ínguas), urticária (alergia da pele com forte coceira), dor de cabeça, letargia (cansaço e lentidão de reações e reflexos), cansaço, calafrios.

Desconhecida (não pode ser estimado a partir dos dados disponíveis): reação alérgica grave (anafilaxia).

Reações adversas em estudos clínicos com Comirnaty® e experiência pós-autorização após dose de reforço (terceira dose):





Reações muito comuns (ocorrem em 10% dos pacientes que utilizam este medicamento): dor de cabeça, dor nas articulações, dor muscular, dor no local de injeção, cansaço e calafrios.

Reações comuns (ocorrem entre 1% e 10% dos pacientes que utilizam este medicamento): aumento dos gânglios linfáticos (ou ínguas), diarreia, vômito, febre, inchaço no local de injeção e vermelhidão no local de injeção.

Reações incomuns (ocorrem entre 0,1% e 1% dos pacientes que utilizam este medicamento): erupção cutânea (lesão na pele), diminuição de apetite, náusea e dor nos membros (braço).

Desconhecida (não pode ser estimado a partir dos dados disponíveis): reação alérgica grave (anafilaxia).

Período pós-comercialização:

Casos de sintomas gripais (como dor orofaríngea, coriza, congestão nasal, tosse), fotofobia (intolerância à luz), dor ocular, tontura, disgeusia (alteração do paladar), tinido (sensação subjetiva de ouvir bater de campainha e outros ruídos) e parestesia foram identificados no período pós-comercialização.

Comunicação dos efeitos adversos

Se tiver quaisquer efeitos adversos, fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro. Estes incluem quaisquer efeitos adversos possíveis não mencionados nesta bula. Ao comunicar os efeitos adversos pode ajudar a fornecer mais informações sobre a segurança deste medicamento.

Atenção: este produto é um medicamento novo e, embora as pesquisas tenham indicado eficácia e segurança aceitáveis, mesmo que indicado e utilizado corretamente, podem ocorrer reações adversas imprevisíveis ou desconhecidas. Nesse caso, informe seu médico.

9. O QUE FAZER SE ALGUÉM USAR UMA QUANTIDADE MAIOR DO QUE A INDICADA DESTE MEDICAMENTO?

Em caso de sobredosagem, é recomendado que seu médico monitore seus os sinais vitais e trate os eventuais sintomas, se possível.

Em caso de uso de grande quantidade deste medicamento, procure rapidamente socorro médico e leve a embalagem ou bula do medicamento se possível. Ligue para 0800-722-6001 se você precisar de mais orientações.



L-PLD_Bra_CDSv14_26Jul2022_SMPG_02Feb2022_v1_COMSUI_41_VP
6/Jul/2022

Autenticado eletronicamente, após conferência com original.



<https://infotextautenticidadeassinaturacamaralegalizada.com.br/verifica?token=2382407&hash=0076261851.9133502500040710623523-21> / pg. 59



III – DIZERES LEGAIS

MS – 1.2110.0481

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

Registrado por:

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

Fabricado por:

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

OU

Pfizer Manufacturing Belgium NV
Rijksweg 12, 2870
Puurs – Bélgica

OU

mibe GmbH Arzneimittel
Münchener Straße 15, 06796
Brehna - Alemanha

OU

BioNTech Manufacturing Marburg GmbH
Emil-von-Behring-Straße 76, 35401
Marburg - Alemanha

OU

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

OU

Hospira, Inc.
1776 North Centennial Drive, 67460
McPherson – EUA

OU

Exelead, Inc.
6925 Guion Road, 46268
Indianápolis – EUA

OU

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

OU



L-PLD_Bra_CDSv14_26Jul2022_SMPC_02Feb2022_v1_COMSUI_41_VP
6/Jul/2022

Autenticado eletronicamente, após conferência com original.

<https://infoterciaria.saude.mt.gov.br/assinatura/assinararqamaregbr/2382407/00761261851.9133502500040710623023-21> / pg. 60

2382407

Wyeth

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

OU

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

OU

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

OU

Novartis Pharma Stein AG
Schaffhauserstrasse
CH-4332 Stein
Suíça

OU

Siegfried Hameln GmbH
Langes Feld 13
31789 Hameln
Alemanha

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

OU

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

OU

Hospira, Inc.
1776 North Centennial Drive, 67460
McPherson – EUA

OU

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

OU

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



L-PLD_Bra_CDSv14_26Jul2022_SMPG_02Feb2022_v1_COMSUI_41_VP
6/Jul/2022

Autenticado eletronicamente, após conferência com original.

<https://infoterciariaautenticidadeassinaturarecomaralegion/CodeArquivoTec/2382407/00761261851.913350250004071062372023-21/> / pg. 61

Wyeth

OU

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

OU

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

OU

Novartis Pharma Stein AG
Schaffhauserstrasse
CH-4332 Stein
Suíça

OU

Siegfried Hameln GmbH
Langes Feld 13
31789 Hameln
Alemanha

OU

mibe GmbH Arzneimittel
Münchener Straße 15, 06796
Brehna – Alemania

Importado por:

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

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA

COMSUI_41

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

A Wyeth é uma empresa da Grunau



Wyeth®



L-PLD_Bra_CDSv14_26Jul2022_SMPC_02Feb2022_v1_COMSUI_41_VP
6/Jul/2022

Autenticado eletronicamente, após conferência com original.

<https://infocenter.autenticadigital.gob.mx/pdfs/2020/07/23/202007232323-21.pdf>

Comirnaty®

I - IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

Nome comercial: Comirnaty®
Nome genérico: vacina covid-19

APRESENTAÇÕES

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

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

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

VIA DE ADMINISTRAÇÃO: USO INTRAMUSCULAR

USO ADULTO

COMPOSIÇÃO

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

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

vacina covid-19*.....30 µg
 Excipientes**.....q.s.p.
 *Comirnaty® é composto de RNA mensageiro (mRNA) de cadeia simples, embebido em nanopartículas lipídicas, com estrutura 5-cap altamente purificado, produzido usando transcrição *in vitro* sem células a partir dos modelos de DNA correspondentes, codificando a proteína S (spike) do coronavírus 2 vírus da síndrome respiratória aguda grave (SARS-CoV-2).

grave (SARS-CoV-2).
**Excipientes: di-hexildecanoato de di-hexilaminobutanol, ditetradecilmetoxypolietilenoglicolacetamida, levoalfafosfatidilcolina distearoila, colesterol, sacarose, cloreto de sódio, cloreto de potássio, fosfato de sódio dibásico di-hidratado, fosfato de potássio monobásico, água para injetáveis, hidróxido de sódio^a e ácido clorídrico^a.

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

idade):

Cada dose da vacina diluída (0,2 mL) contém:
vacina covid-19* 10 µg

vacina covid-19 10 µg
Excipientes** G.S.P.

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

****Excipientes:** di-hexildecanoato de di-hexilaminobutanol, ditetradecilmetoxipoliétilenoglicolacetamida, levoalfafosfatidilcolina distearoila, colesterol, trometamina, cloridrato de trometamina, sacarose, água para injetáveis.

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

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

vacina covid-19*. 3 µg

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



LD_Bra_CDSv14_26Jul2022_SMPC_02Feb2022_v1_COMSUI_41_VPS
6/Jul/2022

Autenticado eletronicamente, após conferência com original.

<https://infoleg-autenticidade-assinatura.caixalegis.br/3codArquivoTesp/23840477> | 2535 SEI 12550/2022-052/2023-921 / pg. 63

2382407



**Excipientes: di-hexildecanoato de di-hexilaminobutanol, ditetradecilmetoxipolietilenoglicolacetamida, levoalfafosfatidilcolina distearoila, colesterol, trometamina, cloridrato de trometamina, sacarose, água para injetáveis.



LD_Bra_CDSv14_26Jul2022_SMPC_02Feb2022_v1_COMSUI_41_VPS
6/Jul/2022

Autenticado eletronicamente, após conferência com original.

<https://infonet.eautenticidade/assinatura/camara/legis/20220706/747538B> 2535 SE13550/2022/06/2023/01 / pg. 64

II - INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES

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

A utilização desta vacina deve seguir as recomendações oficiais.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

Eficácia

O Estudo 2 é um estudo de Fase 1/2/3 multicêntrico, multinacional, randomizado, controlado por placebo, com ocultação do observador, para seleção de vacina-candidata, e determinação da dose e eficácia com participantes de idade igual ou superior a 12 anos. A randomização foi estratificada por idade: 12 a 15 anos de idade, 16 a 55 anos de idade, ou idade igual ou superior a 56 anos, com um mínimo de 40% dos participantes no estrato ≥ 56 anos. O estudo excluiu participantes imunocomprometidos e que tinham diagnóstico clínico ou microbiológico prévio da COVID-19. Participantes com doença pré-existente estável, definida como doença que não necessitou de alteração significativa no tratamento ou hospitalização por agravamento da doença durante as 6 semanas anteriores à inclusão, foram incluídos como participantes com infecção estável conhecida com HIV, vírus da hepatite C (HCV) ou vírus da hepatite B (HBV).

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

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

A população para a análise do desfecho primário de eficácia incluiu 36.621 participantes com idade igual ou superior a 12 anos (18.242 no grupo da vacina de mRNA contra COVID-19 e 18.379 no grupo de placebo), sem evidência de infecção prévia pelo vírus SARS-CoV-2 até 7 dias após a segunda dose. Além disso, 134 participantes tinham entre 16 e 17 anos de idade (66 no grupo da vacina de mRNA contra COVID-19 e 68 no grupo de placebo) e 1.616 participantes tinham 75 anos de idade ou mais (804 no grupo da vacina de mRNA contra COVID-19 e 812 no grupo de placebo). A Tabela 1 apresenta as características demográficas específicas da população estudada.

Tabela 1. Demografia (População para o Desfecho Primário de Eficácia)^a

	Comirnaty® (N=18.242) n (%)	Placebo (N=18.379) n (%)
Sexo		
Masculino	9318 (51,1)	9225 (50,2)
Feminino	8924 (48,9)	9154 (49,8)
Idade (anos)		
Média (DP)	50,6 (15,70)	50,4 (15,81)
Mediana	52,0	52,0
Mín., máx.	(12, 89)	(12, 91)
Grupo etário		
12 a 15 anos	46 (0,3)	42 (0,2)
16 a 17 anos	66 (0,4)	68 (0,4)
16 a 64 anos	14 216 (77,9)	14 299 (77,8)
65 a 74 anos	3176 (17,4)	3226 (17,6)
≥ 75 anos	804 (4,4)	812 (4,4)

Raça		
Branco	15.110 (82,8)	15.301 (83,3)
Negro ou Afro-Americano	1617 (8,9)	1617 (8,8)
Índio Americano ou Nativo do Alasca	118 (0,6)	106 (0,6)
Asiático	815 (4,5)	810 (4,4)
Havaiano Nativo ou outra Ilha do Pacífico	48 (0,3)	29 (0,2)
Outros ^b	534 (2,9)	516 (2,8)
Etnia		
Hispânico ou Latino	4886 (26,8)	4857 (26,4)
Não Hispânico ou Latino	13.253 (72,7)	13.412 (73,0)
Não reportado	103 (0,6)	110 (0,6)
Comorbidades ^c		
Sim	8432 (46,2)	8450 (46,0)
Não	9810 (53,8)	9929 (54,0)

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

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

Não houve diferenças clínicas significativas na eficácia global da vacina em participantes com risco de COVID-19 grave, incluindo aqueles com 1 ou mais comorbidades que aumentem o risco de COVID-19 grave (ex., asma, índice de massa corporal (IMC) $\geq 30 \text{ kg/m}^2$, doença pulmonar crônica, diabetes *mellitus*, hipertensão arterial).

As informações sobre a eficácia da vacina estão apresentadas na Tabela 2.

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

Primeira ocorrência de COVID-19 no período de 7 dias após a Dose 2 em participantes sem evidência de infecção prévia pelo vírus SARS-CoV-2*			
Subgrupo	Comirnaty® N ^a = 18.198 casos n1 ^b Tempo de vigilância ^c (n2 ^d)	Placebo N ^a = 18.325 casos n1 ^b Tempo de vigilância ^c (n2 ^d)	Eficácia da vacina % (95% IC) ^g
Todos os participantes	8 2.214 (17.411)	162 2.222 (17.511)	95,0 (90,3; 97,6)
16 a 64 anos	7 1.706 (13.549)	143 1.710 (13.618)	95,1 (89,6; 98,1)
≥65 anos	1 0,508 (3.848)	19 0,511 (3.880)	94,7 (66,7; 99,9)
65 a 74 anos	1 0,406 (3.074)	14 0,406 (3.095)	92,9 (53,1; 99,8)

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

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

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

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

- a. N = número de participantes no grupo especificado.
- b. n1 = número de participantes que correspondem à definição do desfecho de avaliação.
- c. Tempo total de vigilância em 1000 pessoa-anos para o desfecho de avaliação especificado em todos os participantes dentro de cada grupo sob risco para o desfecho de avaliação. O período de tempo para número acumulado de casos de COVID-19 corresponde a 7 dias após a Dose 2 até ao final do período de vigilância.
- d. n2 = Número de indivíduos sob risco para o desfecho de avaliação.
- e. Não foram identificados casos confirmados nos adolescentes com 12 a 15 anos de idade.
- f. O intervalo de credibilidade bilateral para a eficácia da vacina (EV) foi calculado utilizando um modelo beta-binomial com um beta (0,700102, 1) anterior para $\theta=(1-EV)/(1+r(1-EV))$, em que r é a relação entre o tempo de vigilância no grupo da vacina ativa e o do grupo placebo
- g. O intervalo de confiança (IC) para a EV é determinado com base no método de Clopper e Pearson ajustado para o tempo de vigilância. IC não ajustado para multiplicidade.
- h. O intervalo de confiança (IC) bilateral para a EV é determinado com base no método de Clopper e Pearson ajustado para o tempo de vigilância.

A análise do subgrupo da eficácia da vacina incluindo características demográficas é apresentada na Tabela 3.

Tabela 3. Análise do Subgrupo da Eficácia da Vacina - Participantes Sem Evidência de Infecção* Antes dos 7 Dias Após a Dose 2 - População de Eficácia Avaliável

Subgrupo	Comirnaty® N ^a =18.198	Placebo N ^a =18.325	Eficácia da Vacina % (95 IC %)
	Casos n1 ^b Tempo de vigilância ^c (n2 ^d)	Casos n1 ^b Tempo de vigilância ^c (n2 ^d)	
Sexo			
Feminino	5 1,090 (8536)	81 1,114 (8749)	93,7 (84,7, 98,0)
Masculino	3	81	96,4

	1,124 (8875)	1,108 (8762)	(88,9, 99,3)
Etnia			
Hispânico ou Latino	3 0,605 (4764)	53 0,600 (4746)	94,4 (82,7, 98,9)
Não Hispânico ou Latino	5 1,596 (12 548)	109 1,608 (12.661)	95,4 (88,9, 98,5)
Raça			
Negro ou Afro-Americano	0 0,165 (1502)	7 0,164 (1486)	100,0 (31,2, 100,0)
Branco	7 1,889 (14 504)	146 1,903 (14 670)	95,2 (89,8, 98,1)
Todos os outros ^f	1 0,160 (1405)	9 0,155 (1355)	89,3 (22,6, 99,8)

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

- a. N = número de participantes no grupo especificado.
- b. n1 = número de participantes que correspondem à definição do desfecho de avaliação.
- c. Tempo total de vigilância em 1000 pessoa-anos para o desfecho de avaliação especificado em todos os participantes dentro de cada grupo sob risco para o desfecho de avaliação. O período de tempo para o número acumulado de casos de COVID-19 corresponde a 7 dias após a Dose 2 até ao final do período de vigilância.
- d. n2 = Número de participantes sob risco para o desfecho de avaliação.
- e. O intervalo de confiança (IC) para a eficácia da vacina é determinado com base no método Clopper e Pearson ajustado ao tempo de vigilância.
- f. Todos os outros = Índio Americano ou Nativo do Alasca, Asiático, Nativo Havaiano ou outro habitante da Ilha do Pacífico, multirraciais e categorias raciais não reportadas.

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

As informações atualizadas sobre a eficácia da vacina são apresentadas na Tabela 4.

Tabela 4. Eficácia da Vacina - Primeira ocorrência de COVID-19 a partir de 7 dias após a Dose 2, por subgrupo etário - Participantes sem evidência de infecção e Participantes com ou sem evidência de infecção antes de 7 dias após a Dose 2 - População de Eficácia Avaliável (7 dias) durante o período de acompanhamento controlado por placebo

Primeira ocorrência de COVID-19 a partir de 7 dias após a Dose 2 em participantes sem evidência de infecção prévia por SARS-CoV-2*			
Subgrupo	Comirnaty® N ^a =20.998 Casos n1 ^b Tempo de vigilância ^c (n2 ^d)	Placebo N ^a =21.096 Casos n1 ^b Tempo de vigilância ^c (n2 ^d)	Eficácia da vacina % (IC ^e de 95%)
Todos os participantes ^f	77 6,247 (20,712)	850 6,003 (20,713)	91,3 (89,0, 93,2)
16 a 64 anos	70 4,859 (15,519)	710 4,654 (15,515)	90,6 (87,9, 92,7)
65 anos ou mais	7 1,233 (4192)	124 1,202 (4 226)	94,5 (88,3, 97,8)
65 a 74 anos	6 0,994 (3350)	98 0,966 (3379)	94,1 (86,6, 97,9)
75 anos ou mais	1 0,239 (842)	26 0,237 (847)	96,2 (76,9, 99,9)

Primeira ocorrência de COVID-19 a partir de 7 dias após a Dose 2 em participantes com ou sem* evidência de infecção prévia por SARS-CoV-2				
Subgrupo	Comirnaty® N ^a =22.166 Casos n1 ^b	Placebo N ^a =22.320 Casos n1 ^b	Tempo de vigilância ^c (n2 ^d)	Eficácia da Vacina % (IC de 95% ^e)
Todos os participantes ^f	81 6,509 (21,642)	873 6,274 (21,689)		91,1 (88,8, 93,0)
16 a 64 anos	74 5,073 (16,218)	727 4,879 (16,269)		90,2 (87,6, 92,4)
65 anos ou mais	7 1,267 (4315)	128 1,232 (4326)		94,7 (88,7, 97,9)
65 a 74 anos	6 1,021 (3450)	102 0,992 (3468)		94,3 (87,1, 98,0)
75 anos ou mais	1 0,246 (865)	26 0,240 (858)		96,2 (77,2, 99,9)

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

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

- a. N = número de participantes no grupo especificado.
- b. n1 = número de participantes que correspondem à definição do desfecho de avaliação.
- c. Tempo total de vigilância em 1000 pessoa-anos para o desfecho de avaliação especificado em todos os participantes dentro de cada grupo sob risco para o desfecho de avaliação. O período de tempo para número acumulado de casos de COVID-19 corresponde a 7 dias após a Dose 2 até ao final do período de vigilância.
- d. n2 = Número de participantes sob risco para o desfecho de avaliação.
- e. O intervalo de confiança (IC) bilateral para a eficácia da vacina é determinado com base no método de Clopper e Pearson ajustado para o tempo de vigilância.
- f. Casos confirmados incluídos em participantes de 12 a 15 anos de idade: 0 no grupo Comirnaty® (sem e com ou sem evidência de infecção prévia por SARS-CoV-2); 16 e 18 no grupo de placebo (sem e com ou sem evidência de infecção prévia por SARS-CoV-2, respectivamente).

As análises atualizadas do subgrupo da eficácia da vacina por características demográficas são apresentadas na Tabela 5 e na Tabela 6.

Tabela 5. Eficácia da Vacina - A primeira ocorrência de COVID-19 a partir de 7 dias após a Dose 2 - Participantes sem evidência de infecção* antes de 7 dias após a Dose 2 por características demográficas – População de Eficácia Avaliável (7 dias) durante o período de acompanhamento controlado por placebo

Subgrupo	Comirnaty® N ^a =20.998 Casos n1 ^b	Placebo N ^a =21.096 Casos n1 ^b	Tempo de vigilância ^c (n2 ^d)	Eficácia da Vacina % (IC de 95% ^e)
Sexo				
Masculino	42 3,246 (10.637)	399 3,047 (10.433)		90,1 (86,4, 93,0)
Feminino	35 3,001 (10075)	451 2,956 (10.280)		92,4 (89,2, 94,7)
Etnia				
Hispânico ou Latino	29 1,786 (5161)	241 1,711 (5120)		88,5 (83,0, 92,4)



Tabela 5. Eficácia da Vacina - A primeira ocorrência de COVID-19 a partir de 7 dias após a Dose 2 - Participantes sem evidência de infecção* antes de 7 dias após a Dose 2 por características demográficas – População de Eficácia Avaliável (7 dias) durante o período de acompanhamento controlado por placebo

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

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

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

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

- a. N = número de participantes no grupo especificado.
 - b. n1 = número de participantes que correspondem à definição do desfecho de avaliação.
 - c. Tempo total de vigilância em 1000 pessoa-anos para o desfecho de avaliação especificado em todos os participantes dentro de cada grupo sob risco para o desfecho de avaliação. O período de tempo para número acumulado de casos de COVID-19 corresponde a 7 dias após a Dose 2 até ao final do período de vigilância.
 - d. n2 = Número de participantes sob risco para o desfecho de avaliação.
 - e. O intervalo de confiança (IC) bilateral para a eficácia da vacina é determinado com base no método de Clopper e Pearson ajustado para o tempo de vigilância.
 - f. Todos os outros = Índio Americano ou nativo do Alasca, Asiático, nativo Havaiano ou outro habitante das Ilhas do Pacífico, multirraciais e não reportados em categorias raciais.

Tabela 6. Eficácia da vacina - Primeira ocorrência de COVID-19 a partir de 7 dias após a Dose 2 - Participantes com ou sem evidência de infecção antes de 7 dias após a Dose 2 por características demográficas – População de Eficácia Avaliável (7 dias) durante o período de acompanhamento controlado por placebo

Subgrupo	Comirnaty® N ^a =22.166 Casos n ^b Tempo de vigilância ^c (n ^d)	Placebo N ^a =22.320 Casos n ^b Tempo de vigilância ^c (n ^d)	Eficácia da Vacina % (IC de 95%) ^e
Sexo			
Masculino	44 3,376 (11.103)	411 3,181 (10.920)	89,9 (86,2, 92,8)
Feminino	37 3,133 (10.539)	462 3,093 (10.769)	92,1 (88,9, 94,5)
Etnia			
Hispânico ou Latino	32 1,862 (5408)	245 1,794 (5391)	87,4 (81,8, 91,6)
Não Hispânico ou Latino	48 4,615 (16.128)	628 4,445 (16.186)	92,6 (90,1, 94,6)
Raça			
Negro ou Afro-Americano	4 0,611 (1958)	49 0,601 (1985)	92,0 (78,1, 97,9)
Branco	69 5,379 (17.801)	768 5,191 (17.880)	91,3 (88,9, 93,3)
Todos os outros ^f	8 0,519 (1883)	56 0,481 (1824)	86,8 (72,1, 94,5)
País			
Argentina	16 1,033 (2655)	110 1,017 (2670)	85,7 (75,7, 92,1)
Brasil	14 0,441 (1419)	82 0,408 (1401)	84,2 (71,9, 91,7)
Alemanha	0 0,047 (237)	1 0,048 (243)	100,0 (-3868,6, 100,0)
África do Sul	0 0,099 (358)	10 0,096 (358)	100,0 (56,6, 100,0)
Turquia	0 0,029 (238)	6 0,026 (232)	100,0 (22,2, 100,0)
Estados Unidos	51 4,861 (16.735)	664 4,678 (16.785)	92,6 (90,2, 94,6)



Tabela 6. Eficácia da vacina - Primeira ocorrência de COVID-19 a partir de 7 dias após a Dose 2 - Participantes com ou sem evidência de infecção antes de 7 dias após a Dose 2 por características demográficas – População de Eficácia Avaliável (7 dias) durante o período de acompanhamento controlado por placebo

Subgrupo	Comirnaty® N ^a =22.166 Casos n1 ^b	Placebo N ^a =22.320 Casos n1 ^b	Eficácia da Vacina % (IC de 95%) ^c
	Tempo de vigilância ^c (n2 ^d)	Tempo de vigilância ^c (n2 ^d)	

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

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

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

a. N = número de participantes no grupo especificado.

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

c. Tempo total de vigilância em 1000 pessoa-anos para o desfecho de avaliação especificado em todos os participantes dentro de cada grupo sob risco para o desfecho de avaliação. O período de tempo para número acumulado de casos de COVID-19 corresponde a 7 dias após a Dose 2 até ao final do período de vigilância.

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

e. O intervalo de confiança (IC) bilateral para a eficácia da vacina é determinado com base no método de Clopper e Pearson ajustado para o tempo de vigilância.

f. Todos os outros = Índio Americano ou nativo do Alasca, Asiático, nativo Havaiano ou outro habitante das Ilhas do Pacífico, multirraciais e não reportados em categorias raciais.

A análise do subgrupo da eficácia da vacina por situação de risco nos participantes são apresentadas na Tabela 7.

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

Desfecho de Eficácia Subgrupo	Comirnaty® N ^a =18.198	Placebo N ^a =18.325	Eficácia da Vacina % (95% IC ^c)
	Casos n1 ^b	Casos n1 ^b	
	Tempo de vigilância ^c (n2 ^d)	Tempo de vigilância ^c (n2 ^d)	
Primeira ocorrência de COVID-19 a partir de 7 dias após a Dose 2			
De risco			
Sim	4 1,025 (8030)	86 1,025 (8029)	95,3 (87,7, 98,8)
Não	4 1,189 (9381)	76 1,197 (9482)	94,7 (85,9, 98,6)
Grupo etário (anos) e de risco			
16 a 64 e não de risco	4 0,962 (7671)	69 0,964 (7701)	94,2 (84,4, 98,5)
16 a 64 e de risco	3 0,744 (5878)	74 0,746 (5917)	95,9 (87,6, 99,2)
≥65 e não de risco	0 0,227 (1701)	7 0,233 (1771)	100,0 (29,0, 100,0)

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

Desfecho de Eficácia Subgrupo	Comirnaty® N ^a =18.198	Placebo N ^a =18.325	Eficácia da Vacina % (95% IC ^e)
	Casos n ^b Tempo de vigilância ^c (n ^d)	Casos n ^b Tempo de vigilância ^c (n ^d)	
≥65 e de risco	3 0,281 (2147)	12 0,279 (2109)	91,7 (44,2, 99,8)
Obeso ^g			
Sim	3 0,763 (6000)	67 0,782 (6103)	95,4 (86,0, 99,1)
Não	5 1,451 (11.406)	95. 1,439 (11.404)	94,8 (87,4, 98,3)
Grupo etário (anos) e obesos			
16 a 64 e não obeso	4 1,107 (8811)	83 1,101 (8825)	95,2 (87,3, 98,7)
16 a 64 e obeso	3 0,598 (4734)	60 0,609 (4789)	94,9 (84,4, 99,0)
≥65 e não obeso	3 0,343 (2582)	12 0,338 (2567)	91,8 (44,5, 99,8)
≥65 e obeso	0 0,165 (1265)	7 0,173 (1313)	100,0 (27,1, 100,0)

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

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

- a. N = número de participantes no grupo especificado.
- b. n1 = número de participantes que correspondem à definição do desfecho de avaliação.
- c. Tempo total de vigilância em 1000 pessoa-anos para o desfecho de avaliação especificado em todos os participantes dentro de cada grupo sob risco para o desfecho de avaliação. O período de tempo para o número acumulado de casos de COVID-19 corresponde a 7 dias após a Dose 2 até ao final do período de vigilância.
- d. n2 = Número de participantes sob risco para o desfecho de avaliação.
- e. O intervalo de confiança (IC) para EV é calculado com base no método Clopper e Pearson ajustado para o tempo de vigilância.
- f. De risco é definido como tendo pelo menos 1 da categoria no Índice de Comorbidade de Charlson (ICC) ou obesidade (IMC \geq 30 kg/m²).
- g. Obeso é definido como IMC \geq 30 kg/m².

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

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

As análises atualizadas do subgrupo da eficácia da vacina por situação de risco nos participantes acompanhados até 6 meses após a Dose 2 (com uma data de corte de 13 de março de 2021) são apresentadas na Tabela 8 e na Tabela 9.

Tabela 8. Eficácia da Vacina - Primeira ocorrência de COVID-19 a partir de 7 dias após a Dose 2, por situação de risco - Participantes sem evidência de infecção* antes de 7 dias após a Dose 2 – População de Eficácia Avaliável (7 dias) durante o período de acompanhamento controlado por placebo

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



Tabela 8. Eficácia da Vacina - Primeira ocorrência de COVID-19 a partir de 7 dias após a Dose 2, por situação de risco - Participantes sem evidência de infecção* antes de 7 dias após a Dose 2 – População de Eficácia Avaliável (7 dias) durante o período de acompanhamento controlado por placebo

Subgrupo	Comirnaty® N ^a =20.998 Casos n1 ^b	Placebo N ^a =21.096 Casos n1 ^b	Eficácia da Vacina % (IC de 95%) ^c
	Tempo de vigilância ^c (n2 ^d)	Tempo de vigilância ^c (n2 ^d)	

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

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

- a. N = número de participantes no grupo especificado.
 - b. n1 = número de participantes que correspondem à definição do desfecho de avaliação.
 - c. Tempo total de vigilância em 1000 pessoa-anos para o desfecho de avaliação especificado em todos os participantes dentro de cada grupo sob risco para o desfecho de avaliação. O período de tempo para número acumulado de casos de COVID-19 corresponde a 7 dias após a Dose 2 até ao final do período de vigilância.
 - d. n2 = Número de participantes sob risco para o desfecho de avaliação.
 - e. O intervalo de confiança (IC) bilateral para a eficácia da vacina é determinado com base no método de Clopper e Pearson ajustado para o tempo de vigilância.
 - f. Casos confirmados incluídos em participantes de 12 a 15 anos de idade: 0 no grupo Comirnaty®; 16 no grupo placebo.
 - g. De risco é definido como tendo pelo menos 1 da categoria no Índice de Comorbidade de Charlson (ICC) ou obesidade [$\text{IMC} \geq 30 \text{ kg/m}^2$ ou $\text{IMC} \geq 95^\circ$ percentil (12 a 15 anos de idade)].
 - h. Obeso é definido como $\text{IMC} \geq 30 \text{ kg/m}^2$. Para o grupo de 12 a 15 anos de idade, a obesidade é definida como um IMC no percentil 95º ou superior. Consulte os gráficos de crescimento CDC em https://www.cdc.gov/growthcharts/html_charts/bmiagerev.htm.

Tabela 9. Eficácia da Vacina - Primeira ocorrência de COVID-19 a partir de 7 dias após a Dose 2, por situação de risco - Participantes com ou sem* evidência de infecção antes de 7 dias após a Dose 2 - População de Eficácia Avaliável (7 dias) durante o período de acompanhamento controlado por placebo

Subgrupo	Comirnaty® N ^a =22.166 Casos n1 ^b Tempo de vigilância ^c (n2 ^d)	Placebo N ^a =22.320 Casos n1 ^b Tempo de vigilância ^c (n2 ^d)	Eficácia da Vacina % (IC de 95%)
Primeira ocorrência de COVID-19 a partir de 7 dias após a Dose 2 ^f	81 6,509 (21.642)	873 6,274 (21.689)	91,1 (88,8, 93,0)
Em risco ^g			
Sim	36 2,925 (9601)	410 2,807 (9570)	91,6 (88,1, 94,2)
Não	45 3,584 (12.041)	463 3,466 (12.119)	90,6 (87,2, 93,2)
Grupo etário (anos) e situação de risco			
16 a 64 e não em risco	44 2,887 (9254)	397 2,779 (9289)	89,3 (85,4, 92,4)
16 a 64 e em risco	30 2,186 (6964)	330 2,100 (6980)	91,3 (87,3, 94,2)

Tabela 9. Eficácia da Vacina - Primeira ocorrência de COVID-19 a partir de 7 dias após a Dose 2, por situação de risco - Participantes com ou sem^a evidência de infecção antes de 7 dias após a Dose 2 - População de Eficácia Avaliável (7 dias) durante o período de acompanhamento controlado por placebo

Subgrupo	Comirnaty® N ^a =22.166 Casos n1 ^b Tempo de vigilância ^c (n2 ^d)	Placebo N ^a =22.320 Casos n1 ^b Tempo de vigilância ^c (n2 ^d)	Eficácia da Vacina % (IC de 95%) ^e
65 anos ou mais e não em risco	1 0,566 (1920)	55 0,559 (1966)	98,2 (89,6, 100,0)
65 anos ou mais e em risco	6 0,701 (2395)	73 0,672 (2360)	92,1 (82,0, 97,2)
Obeso ^g			
Sim	28 2,207 (7139)	319 2,158 (7235)	91,4 (87,4, 94,4)
Não	53 4,301 (14.497)	554 4,114 (14.448)	90,8 (87,9, 93,2)
Grupo etário (anos) e situação de obesidade			
16 a 64 e não obeso	49 3,303 (10.629)	458 3,158 (10.614)	89,8 (86,2, 92,5)
16 a 64 e obeso	25 1,768 (5584)	269 1,719 (5649)	91,0 (86,4, 94,3)
65 anos ou mais e não obeso	4 0,850 (2899)	82 0,811 (2864)	93,3 (87,6, 98,8)
65 anos ou mais e obeso	1 0,417 (1415)	46 0,420 (1462)	93,4 (79,5, 98,7)

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

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

- a. N = número de participantes no grupo especificado.
- b. n1 = número de participantes que correspondem à definição do desfecho de avaliação.
- c. Tempo total de vigilância em 1000 pessoa-anos para o desfecho de avaliação especificado em todos os participantes dentro de cada grupo sob risco para o desfecho de avaliação. O período de tempo para número acumulado de casos de COVID-19 corresponde a 7 dias após a Dose 2 até ao final do período de vigilância.
- d. n2 = Número de participantes sob risco para o desfecho de avaliação.
- e. O intervalo de confiança (IC) bilateral para a eficácia da vacina é determinado com base no método de Clopper e Pearson ajustado para o tempo de vigilância.
- f. Casos confirmados incluídos em participantes de 12 a 15 anos de idade: 0 no grupo Comirnaty®; 18 no grupo placebo.
- g. De risco é definido como tendo pelo menos 1 da categoria no Índice de Comorbidade de Charlson (ICC) ou obesidade [$IMC \geq 30 \text{ kg/m}^2$ ou $IMC \geq 95^\circ$ percentil (12 a 15 anos de idade)].
- h. Obeso é definido como $IMC \geq 30 \text{ kg/m}^2$. Para o grupo de 12 a 15 anos de idade, a obesidade é definida como um IMC no percentil 95º ou superior. Consulte os gráficos de crescimento CDC em https://www.cdc.gov/growthcharts/html_charts/bmiagerev.htm.

Eficácia contra COVID-19 grave – após 2 doses

Análises secundárias de eficácia sugeriram o benefício da vacina de mRNA contra COVID-19 na prevenção de COVID-19 grave.



LD_Bra_CDSv14_26Jul2022_SMPC_02Feb2022_v1_COMSUI_41_VPS
6/Jul/2022

Autenticado eletronicamente, após conferência com original.

<https://infonet.autenticidadeassinatura.com.br/legible/202207061747359B> 2535 SE12550/2022062/202321 / pg. 76

A partir de 14 de novembro de 2020, a eficácia contra COVID-19 grave (tal como definida no protocolo do estudo) ocorrida após a primeira dose foi de 88,9% (IC 95%: 20,1, 99,7) (1 caso no grupo da vacina de mRNA contra COVID-19 e 9 casos no grupo placebo), com uma eficácia estimada da vacina de 75,0% (95% IC: - 152,6, 99,5) (1 caso no grupo da vacina de mRNA contra COVID-19 e 4 casos no grupo placebo) contra COVID-19 grave ocorrendo pelo menos 7 dias após a Dose 2.

A eficácia contra COVID-19 grave, definida pelos Centros de Controle e Prevenção de Doenças como hospitalização, admissão à Unidade de Terapia Intensiva, intubação ou ventilação mecânica, ou morte, foi após a primeira dose, de 92,9% (IC 95%: 53,2, 99,8) (1 caso no grupo da vacina de mRNA contra COVID-19 e 14 casos no grupo placebo).

A partir de 13 de março de 2021, a eficácia da vacina contra a COVID-19 grave é apresentada apenas para participantes com ou sem infecção prévia por SARS-CoV-2 (Tabela 10), uma vez que a contagem de casos de COVID-19 em participantes sem infecção prévia por SARS-CoV-2 foi idêntica à dos participantes com ou sem infecção prévia por SARS-CoV-2 em ambos os grupos, placebo e Comirnaty®.

Tabela 10. Eficácia da Vacina - Primeira ocorrência grave de COVID-19 em participantes com ou sem* infecção prévia por SARS-CoV-2 com base na definição do FDA† ou dos Centros de Controle e Prevenção de Doenças (CDC)‡ após a Dose 1 ou a partir de 7 Dias após a Dose 2 no acompanhamento controlado por placebo

Eficácia da Vacina - Primeira ocorrência grave de COVID-19 com base na definição do FDA			
	Comirnaty® Casos n1 ^a Tempo de vigilância (n2 ^b)	Placebo Casos n1 ^a Tempo de vigilância (n2 ^b)	Eficácia da Vacina % (IC ^c de 95%)
Após a Dose 1 ^d	1 8,439 ^e (22.505)	30 8,288 ^e (22.435)	96,7 (80,3, 99,9)
7 dias após a Dose 2 ^f	1 6,522 ^g (21.649)	21 6,404 ^g (21.730)	95,3(70,9, 99,9)



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

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

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

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

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

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

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

- a. n1 = número de participantes que correspondem à definição do desfecho de avaliação.
- b. n2 = número de participantes sob risco para o desfecho de avaliação.
- c. O intervalo de confiança (IC) bilateral para a eficácia da vacina é determinado com base no método de Clopper e Pearson ajustado para o tempo de vigilância.
- d. Eficácia avaliada com base na população de Dose 1 com eficácia total (intenção de tratar modificada) que incluiu todos os participantes randomizados que receberam pelo menos 1 dose de intervenção do estudo.
- e. Tempo total de vigilância em 1000 pessoa-anos para o desfecho de avaliação especificado em todos os participantes dentro de cada grupo sob risco para o desfecho de avaliação. O período de tempo para a acumulação de casos de COVID-19 é a partir da Dose 1 até o final do período de vigilância.
- f. A eficácia avaliada com base na população de eficácia avaliável (7 dias) que incluiu todos os participantes randomizados elegíveis que receberam todas as doses de intervenção do estudo de forma randomizada dentro da janela predefinida, não têm outros desvios importantes de protocolo, conforme determinado pelo médico.
- g. Tempo total de vigilância em 1000 pessoa-anos para o desfecho de avaliação especificado em todos os participantes dentro de cada grupo sob risco para o desfecho de avaliação. O período de tempo para a acumulação de casos de COVID-19 é a partir de 7 dias após a Dose 2 até ao final do período de vigilância.

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

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



A informação sobre a eficácia da vacina em adolescentes entre 12 e 15 anos de idade é apresentada na Tabela 11.

Tabela 11. Eficácia da Vacina - Primeira ocorrência de COVID-19 a partir de 7 dias após a Dose 2, sem evidência de infecção e com ou sem evidência de infecção antes de 7 dias após a Dose 2 - Período de acompanhamento controlado por placebo cego, População de Eficácia Avaliável (7 dias) adolescentes entre 12 e 15 anos de idade

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

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

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

- a. N = número de participantes no grupo especificado.
- b. n1 = número de participantes que correspondem à definição do desfecho de avaliação.
- c. Tempo total de vigilância em 1000 pessoa-anos para o desfecho de avaliação especificado em todos os participantes dentro de cada grupo sob risco para o desfecho de avaliação. O período de tempo para número acumulado de casos de COVID-19 corresponde a 7 dias após a Dose 2 até ao final do período de vigilância.
- d. n2 = Número de indivíduos sob risco para o desfecho de avaliação.
- e. O intervalo de confiança (IC) para a eficácia da vacina é determinado com base no método de Clopper e Pearson ajustado para o tempo de vigilância.

Em uma análise inicial do Estudo 2 realizada em adolescentes de 12 a 15 anos de idade (representando uma duração mediana de acompanhamento de >2 meses após a Dose 2) sem evidência de infecção anterior, não houve casos em 1.005 participantes que receberam a vacina e 16 casos de 978 que receberam placebo. A estimativa pontual de eficácia é de 100% (intervalo de confiança de 95% 75,3, 100,0). Nos participantes com ou sem evidência de infecção anterior, houve 0 casos em 1119 que receberam a vacina e 18 casos em 1110 participantes que receberam placebo. Isso também indica que a estimativa pontual para eficácia é de 100% (intervalo de confiança de 95% 78,1, 100,0).

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

Na análise de eficácia atualizada do Estudo 2 em adolescentes de 12 a 15 anos de idade sem evidência de infecção prévia, não houve casos em 1.057 participantes que receberam a vacina e 28 casos em 1.030 que receberam placebo. A estimativa pontual para eficácia é de 100% (intervalo de confiança de 95% 86,8, 100,0). Nos

participantes com ou sem evidência de infecção prévia houve 0 casos nos 1.119 que receberam a vacina e 30 casos nos 1.109 participantes que receberam placebo. Isso também indica que a estimativa pontual para eficácia é de 100% (intervalo de confiança de 95% 87,5, 100,0).

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

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

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

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

A Tabela 12 apresenta as características demográficas específicas dos participantes que não apresentaram evidência de infecção prévia com SARS-CoV-2 até 7 dias após a segunda dose.

Tabela 12: Características Demográficas – Participantes sem evidência de infecção antes de 7 dias Após a Dose 2 – Fase 2/3 – 5 a 11 anos de idade – População de Eficácia Avaliável

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

* Vacina COVID-19 da Pfizer-BioNTech (10 mcg modRNA).

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

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

c. Inclui multiracial e não relatado.



	Comirnaty®* 10 mcg/dose (N^a=1305) n^b (%)	Placebo (N^a=663) n^b (%)
--	---	--

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

Os resultados descritivos da eficácia da vacina em crianças de 5 a 11 anos de idade sem evidência de infecção prévia por SARS-CoV-2 são apresentados na Tabela 13. Nenhum dos casos acumulados atendeu aos critérios para COVID-19 grave ou síndrome inflamatória multisistêmica em crianças (MIS-C). Nenhum caso de COVID-19 foi observado no grupo vacina ou no grupo placebo em participantes com evidência de infecção prévia por SARS-CoV-2.

Tabela 13: Eficácia da vacina – Primeira ocorrência de COVID-19 a partir de 7 dias após a Dose 2: sem evidência de infecção antes de 7 dias após a Dose 2 – Fase 2/3 – Crianças de 5 a 11 anos de idade

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

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

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

± Vacina COVID-19 da Pfizer BioNTech (10 mcg modRNA).

a. N = Número de participantes no grupo especificado.

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

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

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

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

Foi realizada avaliação da não inferioridade das respostas imunológicas dos títulos neutralizantes de SARS-CoV-2 a 50% (NT50) 1 mês após uma dose de reforço (terceira dose) de Comirnaty®. No Estudo 2, a análise de SARS-CoV-2 NT50 demonstrou não inferioridade nas respostas imunológicas 1 mês após a dose de reforço (terceira dose) em comparação a 1 mês após a Dose 2 em participantes com pelo menos 18 a 55 anos de idade que não apresentavam evidência sorológica ou virológica de infecção prévia por SARS-CoV-2 até 1 mês após a dose de reforço (terceira dose), com base no critério de não inferioridade pré-especificado para ambas GMR e diferença nas taxas de resposta sorológica. A resposta sorológica para um participante foi definida como atingindo um aumento ≥ 4 vezes em relação ao valor basal (antes da Dose 1) no NT50 (Tabela 14 e Tabela 15).

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

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

Tabela 14. Resumo da Taxa Geométrica Média para título neutralizante 50% - Comparação entre 1 mês após a dose de reforço e 1 mês após a Dose 2 - Participantes sem evidência de infecção até 1 mês após a dose de reforço* - População de imunogenicidade avaliável da dose de reforço

Ensaio	n ^a	Comirnaty®		Atendeu ao objetivo de não inferioridaded ^d (S/N)
		Ponto de tempo de amostragem		
		1 mês após a dose de reforço	1 mês após a Dose 2	
Ensaios de neutralização do SARS-CoV-2 - cepa de referência - NT50 (título) ^e	210	2476,4 (2210,1, 2774,9)	753,7 (658,2, 863,1)	3,29 (2,76, 3,91)

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

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

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



Tabela 15. Diferença percentual de participantes que atingiram resposta sorológica - Comparação entre 1 mês após a dose de reforço e 1 mês após a Dose 2 - Fase 3 - Participantes sem evidência de infecção até 1 mês após a dose de reforço* - População de imunogenicidade avaliável da dose de reforço

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

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

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

- * Participantes que não apresentavam provas serológicas ou virológicas (até 1 mês após receber a dose de reforço) de infecções anteriores por SARS-CoV-2 [isto é, anticorpos de ligação N (soro) negativos e SARS-CoV-2 não detectados pelo NAAT (esfregaço nasal)] e que apresentavam um NAAT negativo (esfregaço nasal) em qualquer visita não programada até 1 mês após a dose de reforço foram incluídos na análise.
- a. N = número de participantes com resultados de doseamento válidos e determinados para o doseamento especificado no início, 1 mês após a Dose 2 e 1 mês após a dose de reforço dentro da janela especificada. Estes valores são os denominadores para os cálculos das percentagens.
- b. n = Número de participantes com resposta sorológica para o doseamento indicado no ponto de tempo de doseamostragem determinado.
- c. IC bilateral exato com base no método Clopper e Pearson.
- d. Diferença em proporções, expressa em percentagem (1 mês após a dose de reforço - 1 mês após a Dose 2).
- e. IC bilateral de Wald ajustado para a diferença nas proporções, expressa em percentagem.
- f. A não inferioridade é declarada se o limite inferior do IC bilateral de 97,5% para a diferença percentual for $> -10\%$.
- g. O SARS-CoV-2 NT50 foi determinado utilizando o ensaio de microneutralização do vírus SARS-CoV-2 mNeonGreen. O ensaio utiliza um vírus de notificação fluorescente derivado da cepa USA_WA1/2020 e a neutralização do vírus é lida em monocamadas de células Vero. A amostra NT50 é definida como a diluição sérica recíproca na qual 50% do vírus é neutralizado.

Análise de imunogenicidade

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

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



Tabela 16. Resumo da Média Geométrica dos Títulos/Concentrações - População de Imunogenicidade - Fase 2 - Dose 2

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

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

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

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

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

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

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

Tabela 17. Resumo dos Aumentos das Medias Geométricas Desde Antes da Vacinação para Cada Tempo - População de Imunogenicidade Avaliável Dose 2 - Fase 2

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

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

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

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

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



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

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

Tabela 18. Resumo dos Títulos Geométricos Médios/Concentrações por Status Inicial ao SARS-CoV-2 – Fase 2 - População de Imunogenicidade Avaliação com a Dose 2

Fase 2 - População de Imunogenicidade Avaliação com a Dose 2		Grupo da vacina (como randomizado)							
		BNT162b2 (30 µg)				Placebo			
		18-55 anos		56-85 anos		18-85 anos		18-85 anos	
Teste	Dose/ Tempo de amostragem ^a	Status inicial ao SARS-CoV-2 ^b	n ^b	GMT/GMC ^c (IC 95% ^c)	n ^b	GMT/GMC ^c (IC 95% ^c)	n ^b	GMT/GMC ^c (IC 95% ^c)	n ^b
Teste de neutralização ao SARS-CoV-2 -NT50 (título)	1/Prevax	POS	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)
			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)
		POS	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)
			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)
	2/1 Mês	NEG	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)
			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)
		POS	45474,1 (NE, NE)	2	23255,3 (106,2, 5,092E6)	3	29080,6 (6983,3, 121100,2)	4	144,4 (9,5, 2189,7)
			6957,6 (6113,5, 7918,3)	84	3759,2 (2847,3, 4963,2)	163	5066,1 (4308,9, 5956,5)	162	0,8 (0,7, 1,0)

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

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

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

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

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

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

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

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

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

No Estudo 3, uma análise dos títulos de neutralização de 50% do SARS-CoV-2 (NT50) 1 mês após a Dose 2 em um subconjunto de participantes selecionados aleatoriamente demonstrou eficácia por immunobridging de respostas imunológicas comparando crianças de 5 a 11 anos de idade (ou seja, 5 a menos de 12 anos de idade) na parte da Fase 2/3 do Estudo 3 com participantes de 16 a 25 anos de idade na parte da Fase 2/3 do Estudo 2, que não tinham evidência sorológica ou virológica de infecção anterior por SARS CoV-2 até 1 mês após a Dose 2, atendendo aos critérios de immunobridging pré-especificados tanto para GMR quanto para a diferença de resposta sorológica, sendo resposta sorológica definida como a obtenção de um aumento de pelo menos 4 vezes nos títulos de SARS-CoV-2 NT50 quando da análise inicial (antes da Dose 1).

A razão de títulos SARS-CoV-2 NT50 em crianças de 5 a 11 anos de idade (ou seja, 5 a menos de 12 anos de idade) para adultos jovens de 16 a 25 anos de idade foi de 1,04 (IC de 95% bilateral: 0,93, 1,18), conforme apresentado na Tabela 19.

Tabela 19. Resumo da razão média geométrica para título de neutralização de 50% - Comparação de crianças de 5 a 11 anos de idade (ou seja, 5 a menos de 12 anos de idade) (Estudo 3) com participantes de 16 a 25 anos de idade (Estudo 2) - Participantes sem* evidência de infecção até 1 mês após a Dose 2 - População de imunogenicidade avaliável da Dose 2

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

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

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

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

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

Entre os participantes sem evidência prévia de infecção por SARS-CoV-2 até 1 mês após a Dose 2, 99,2% das crianças de 5 a 11 anos de idade (ou seja, 5 a menos de 12 anos de idade) e 99,2% dos participantes de 16 a 25 anos de idade apresentaram uma resposta sorológica em relação a antes da vacinação até 1 mês após a Dose 2. A diferença na proporção de participantes que tiveram resposta sorológica entre os 2 grupos etários (crianças - adultos jovens) foi de 0,0% (IC de 95% bilateral: -2,0%, 2,2%), conforme apresentado na Tabela 20.

Tabela 20. Diferença nas porcentagens de participantes com resposta sorológica - participantes sem* evidência de infecção até 1 mês após a Dose 2 - Subconjunto imunobridging - Fase 2/3 - Comparação de 5 a 11 anos de idade (ou seja, 5 a menos de 12 anos de idade) com 16 a 25 anos de idade na Fase 2/3 do Estudo 2 - População de imunogenicidade avaliável

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

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

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

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

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

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

Uma análise descritiva de eficácia foi realizada através da população combinada de participantes de 6 meses a <5 anos de idade com base em casos confirmados entre 992 participantes no grupo Comirnaty® e 464 participantes no grupo placebo que receberam as 3 doses da intervenção do estudo durante o período de acompanhamento cego. A eficácia da vacina observada a partir de pelo menos 7 dias após a Dose 3 até a data de corte de dados (29 de abril de 2022) foi de 80,3% (IC bilateral de 95%: 13,9, 96,7) com base em 3 casos no grupo Comirnaty® e 7 casos no grupo placebo, ajustado para o tempo de vigilância (observando a proporção de randomização de 2:1).

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

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

A Tabela 21 apresenta as características demográficas específicas dos participantes de 2 a 4 anos de idade que receberam 3 doses de Comirnaty® (3 mcg modRNA) ou placebo.

Tabela 21. Características demográficas – Fase 2/3 – Participantes 2 a 4 anos de idade – População de eficácia totalmente disponível da Dose 3

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

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

- a. N = Número de participantes no grupo especificado da população de eficácia totalmente disponível da Dose 3. Esse valor é o denominador para os cálculos de porcentagem. A população de eficácia totalmente disponível da Dose 3 incluiu todos os participantes randomizados que receberam 3 doses de Comirnaty® (3 mcg modRNA) ou placebo.
- b. n = Número de participantes com a característica especificada.
- c. Inclui multiracial e não relatado.
- d. Número de participantes que têm 1 ou mais comorbidades que aumentam o risco de doença grave por COVID-19: definido como participantes que tiveram pelo menos 1 das comorbidades pré-especificadas com base no Relatório Semanal de Morbidade e Mortalidade 69(32):1081-1088 e/ou obesidade (IMC ≥95º percentil).



Os resultados descritivos da eficácia da vacina após a Dose 3 em participantes de 2 a 4 anos de idade são apresentados na Tabela 22.

Tabela 22. Eficácia da vacina - Primeira ocorrência de COVID-19 a partir de 7 dias após a Dose 3 - Fase 2/3 - Participantes de 2 a 4 anos de idade - População de eficácia totalmente disponível da Dose 3 (período de acompanhamento cego)

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

Abreviação: EV = eficácia da vacina.

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

- a. N = número de participantes no grupo especificado.
- b. n1 = número de participantes que correspondem à definição do desfecho de avaliação.
- c. Tempo total de vigilância em 1000 pessoa-anos para o desfecho de avaliação especificado em todos os participantes dentro de cada grupo sob risco para o desfecho de avaliação. O período de tempo para número acumulado de casos de COVID-19 corresponde a 7 dias após a Dose 2 até ao final do período de vigilância.
- d. n2 = Número de participantes sob risco para o desfecho de avaliação.
- e. O intervalo de confiança (IC) bilateral de 95% para a EV é determinado com base no método de Clopper e Pearson ajustado para o tempo de vigilância.

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

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

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

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

A Tabela 23 apresenta as características demográficas específicas na população de imunogenicidade avaliável estudada.



Tabela 23. Características Demográficas – Subconjunto de *immunobridging* – Participantes de 2 a 4 anos de idade (Estudo 3) e Participantes de 16 a 25 anos (Estudo 2) – Sem evidência de infecção - População de imunogenicidade avaliável

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

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

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

Os títulos de anticorpos neutralizantes de 50% de SARS-CoV-2 (NT50) foram comparados entre um subconjunto de imunogenicidade de participantes da Fase 2/3 com 2 a 4 anos de idade do Estudo 3 em 1 mês após o curso primário de 3 doses e um subconjunto selecionado aleatoriamente do Estudo 2 (Fase 2/3) participantes de 16 a 25 anos de idade 1 mês após o curso primário de 2 doses, usando um ensaio de microneutralização contra a cepa de referência (USA_WA1/2020). As análises primárias de *immunobridging* compararam os títulos médios geométricos (usando um GMR) e as taxas de resposta sorológica (definidas como atingir pelo menos 4 vezes o aumento de SARS-CoV-2 NT50 de antes da Dose 1) na população de imunogenicidade avaliável de participantes sem evidência de infecção prévia por SARS-CoV-2 até 1 mês após a Dose 3 em participantes de 2 a 4 anos de idade e até 1 mês após a Dose 2 em participantes de 16 a 25 anos de idade. Os critérios de *immunobridging* pré-especificados foram atendidos tanto para GMR quanto para a diferença da resposta sorológica (Tabela 24 e Tabela 25, respectivamente).



Tabela 24. GMTs do SARS-CoV-2 (NT50) em 1 mês após o curso de vacinação - Subconjunto de *immunobridging* - Participantes de 2 a 4 anos de idade (Estudo 3) 1 mês após a Dose 3 e participantes de 16 a 25 anos de idade (Estudo 2) 1 mês após a Dose 2 - sem evidência de infecção por SARS-CoV-2 - População de imunogenicidade avaliável

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

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

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

- a. n = Número de participantes com resultados de ensaio válidos e determinados para o ensaio especificado no momento determinado de dose/amostragem.

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

c. As GMRs e os ICs bilaterais de 95% foram calculados pela exponenciação das diferenças médias nos logaritmos dos títulos (2 a 4 anos de idade menos 16 a 25 anos de idade) e as ICs correspondentes (com base na distribuição do Student t).

d. O *immunobridging* é declarado se o limite inferior do IC de 95% bilateral para a razão GMR for maior que 0,67 e a estimativa pontual do GMR for $\geq 0,8$.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

A Tabela 26 apresenta as características demográficas específicas dos participantes de 6 a 23 meses de idade que receberam 3 doses de Comirnaty® (3 mcg modRNA) ou placebo.

Tabela 26. Características demográficas – Fase 2/3 – Participantes 6 a 23 meses de idade – Eficácia Totalmente Disponível População da Dose 3

	Comirnaty® 3 mcg/Dose (N ^a =386) n ^b (%)	Placebo (N ^a =184) n ^b (%)
Sexo		
Masculino	189 (49,0)	79 (42,9)
Feminino	197 (51,0)	105 (57,1)



	Comirnaty® 3 mcg/Dose (N^a=386) n^b (%)	Placebo (N^a=184) n^b (%)
Idade na vacinação (meses)		
Média (SD)	15,4 (4,92)	15,2 (5,14)
Mediana	16,0	15,5
Mín, máx	(6, 23)	(6, 23)
Raça		
Branco	290 (75,1)	136 (73,9)
Negro ou afro-americano	10 (2,6)	11 (6,0)
Índio americano ou nativo do Alasca	1 (0,3)	0
Asiático	42 (10,9)	17 (9,2)
Outros ^c	43 (11,1)	20 (10,9)
Etnia		
Hispânico ou latino	40 (10,4)	13 (7,1)
Não hispânico ou latino	344 (89,1)	169 (91,8)
Não reportado	2 (0,5)	2 (1,1)
Comorbidades^d		
Sim	17 (4,4)	9 (4,9)
Não	369 (95,6)	175 (95,1)

Abreviatura: DP = desvio padrão.

- a. N = Número de participantes no grupo especificado da população de eficácia totalmente disponível da Dose 3. Esse valor é o denominador para os cálculos de porcentagem. A população de eficácia disponível da Dose 3 incluiu todos os participantes randomizados que receberam 3 doses de Comirnaty® (3 mcg modRNA) ou placebo.
- b. n = Número de participantes com a característica especificada.
- c. Inclui multiracial e não relatado.
- d. Número de participantes que têm 1 ou mais comorbidades que aumentam o risco de doença grave de COVID-19: definido como participantes que tiveram pelo menos 1 das comorbidades pré-especificadas com base no Morbidity and Mortality Weekly Report 69(32);1081-1088.

Os resultados descritivos da eficácia da vacina após a dose 3 em participantes de 6 a 23 meses de idade são apresentados na Tabela 27.

Tabela 27. Eficácia da vacina – Primeira ocorrência de COVID-19 a partir de 7 dias após a Dose 3 – Fase 2/3 – Participantes de 6 a 23 meses de idade –População de eficácia totalmente disponível da Dose 3 (período de acompanhamento cego)

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

Abreviações: EV = eficácia da vacina.

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

- a. N = número de participantes no grupo especificado.
- b. n1 = número de participantes que correspondem à definição do desfecho de avaliação.
- c. Tempo total de vigilância em 1000 pessoa-anos para o desfecho de avaliação especificado em todos os participantes dentro de cada grupo sob risco para o desfecho de avaliação. O período de tempo para



número acumulado de casos de COVID-19 corresponde a 7 dias após a Dose 3 até ao final do período de vigilância.

- d. n^a = Número de participantes sob risco para o desfecho de avaliação.
- e. O intervalo de confiança (IC) bilateral de 95% para a EV é determinado com base no método de Clopper e Pearson ajustado para o tempo de vigilância.

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

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

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

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

A Tabela 28 apresenta as características demográficas específicas na população de imunogenicidade avaliável estudada.

Tabela 28. Características demográficas – Subconjunto de *immunobridging* – Participantes de 6 a 23 meses de idade (Estudo 3) e participantes de 16 a 25 anos (Estudo 2) – Sem evidência de infecção - População de imunogenicidade avaliável

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

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



	Comirnaty® 3 mcg/Dose 6 a 23 meses de idade (N ^a =82) n ^b (%)	Comirnaty® 30 mcg/Dose 16 a 25 anos de idade (N ^a =170) n ^b (%)
--	---	--

programada até 1 mês após a coleta de amostra de sangue da Dose 2) e não tinham histórico médico de COVID-19.

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

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

c. Inclui multiracial e não relatado.

Os títulos de anticorpos neutralizantes 50% (NT50) de SARS-CoV-2 1 mês após o curso de vacinação foram comparados entre um subconjunto de imunogenicidade de participantes da Fase 2/3 com 6 a 23 meses de idade do Estudo 3 e um subconjunto selecionado aleatoriamente do Estudo 2 (Fase 2/3) participantes com 16 a 25 anos de idade, usando um ensaio de microneutralização contra a cepa de referência (USA_WA1/2020). As análises primárias de *immunobridging* compararam os títulos médios geométricos (usando um GMR) e as taxas de resposta sorológica (definidas como atingir pelo menos 4 vezes o aumento de SARS-CoV-2 NT50 antes da Dose 1) na população de imunogenicidade avaliável de participantes sem evidência de infecção prévia por SARS-CoV-2 até 1 mês após a Dose 3 em participantes de 6 a 23 meses de idade e até 1 mês após a Dose 2 em participantes de 16 a 25 anos de idade. Os critérios de *immunobridging* pré-especificados foram alcançados tanto para o GMR quanto para a diferença de resposta sorológica (Tabela 29 e Tabela 30, respectivamente).

Tabela 29. GMTs SARS-CoV-2 (NT50) em 1 mês após o curso de vacinação - subconjunto de *immunobridging* - Participantes de 6 a 23 meses de idade (Estudo 3) 1 mês após a Dose 3 e participantes com 16 anos a 25 anos de idade (Estudo 2) 1 mês após a Dose 2 - Sem evidência de SARS-CoV-2 - População de imunogenicidade avaliável

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

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

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

- n = Número de participantes com resultados de ensaio válidos e determinados para o ensaio especificado no momento determinado de dose/amostragem.
- Os GMTs e os ICs bilaterais de 95% foram calculados pela exponenciação do logaritmo médio dos títulos e os ICs correspondentes (com base na distribuição do Student t). Os resultados do ensaio abaixo do LLOQ foram definidos para $0,5 \times \text{LLOQ}$.
- As GMRs e os ICs bilaterais de 95% foram calculados pela exponenciação das diferenças médias nos logaritmos dos títulos (6 a 23 meses de idade menos 16 a 25 anos de idade) e as ICs correspondentes (com base na distribuição do Student t).
- O *immunobridging* é declarado se o limite inferior do IC de 95% bilateral para a razão GMR for maior que 0,67 e a estimativa pontual do GMR for $\geq 0,8$.



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

Tabela 30. Diferença nas porcentagens de participantes com resposta sorológica em 1 mês após o curso de vacinação – Subconjunto de *immunobridging* – Participantes de 6 a 23 meses de idade (Estudo 3) 1 mês após a Dose 3 e participantes de 16 a 25 anos de idade (Estudo 2) a 1 mês após a Dose 2 sem evidência de infecção – População de imunogenicidade avaliável

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

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

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

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

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

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

Uma análise descritiva de imunogenicidade adicional foi realizada para participantes de 6 a 23 meses de idade que receberam um curso de 3 doses de Comirnaty® no Estudo 3 (Fase 2/3), em comparação com um subconjunto de participantes de 18 a 50 anos de idade no Estudo de Fase 3 C4591017 que recebeu um curso primário de 2 doses seguido por uma dose de reforço de Comirnaty® 30 mcg. O grupo comparador (participantes de 18 a 50 anos de idade) nesta análise teve um intervalo semelhante entre a Dose 2 e a Dose 3 de Comirnaty® (mediana de 13,0 semanas) como os participantes de 6 a 23 meses de idade (mediana de 12,9 semanas). Entre 32 participantes de 6

a 23 meses de idade sem evidência de infecção prévia por SARS-CoV-2 que receberam 3 doses de Comirnaty® 30 mcg, os GMTs neutralizantes Omicron foram 128,8 em 1 mês após a Dose 3. Entre 27 participantes de 18 a 50 anos de idade sem evidência de infecção anterior por SARS-CoV-2 que receberam 3 doses de Comirnaty® 30 mcg, os GMTs neutralizantes Omicron foram 164,2 em 1 mês após a Dose 3.



LD_Bra_CDSv14_26Jul2022_SMPC_02Feb2022_v1_COMSUI_41_VPS
6/Jul/2022

Autenticado eletronicamente, após conferência com original.

<https://infobae.com/argentina/economia/cambios/2023/02/20/2382407>

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Propriedades farmacodinâmicas

Mecanismo de ação

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

Propriedades farmacocinéticas

Não aplicável.

Dados de segurança pré-clínica

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

Toxicidade geral

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

Genotoxicidade/Carcinogenicidade

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

Toxicidade reprodutiva

A toxicidade reprodutiva e para o desenvolvimento foram investigadas em ratos num estudo combinado de fertilidade e de toxicidade para o desenvolvimento em que ratas receberam Comirnaty® por via intramuscular antes do acasalamento e durante a gestação (tendo recebido 4 doses humanas completas, que geraram níveis relativamente superiores nos ratos devido a diferenças de peso corporal, entre o dia 21 antes do acasalamento e o dia 20 de gestação). As respostas de anticorpos neutralizantes do SARS-CoV-2 estiveram presentes em animais maternas desde antes do acasalamento até ao final do estudo, no dia 21 pós-natal, bem como nos fetos e na ninhada. Não houve efeitos relacionados com a vacinação na fertilidade da fêmea, na gravidez, ou no desenvolvimento embrionário-fetal ou no desenvolvimento da ninhada. Não existem dados disponíveis sobre Comirnaty® quanto à transferência placentária da vacina ou excreção no leite.

4. CONTRAINDICAÇÕES

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

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Rastreabilidade

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

Recomendações gerais

Hipersensibilidade e anafilaxia

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

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

Miocardite e pericardite

Casos muito raros de miocardite e pericardite foram relatados após vacinação com Comirnaty®. Normalmente, os casos ocorreram com mais frequência em homens mais jovens e após a segunda dose da vacina e em até 14 dias após a vacinação. Geralmente são casos leves e os indivíduos tendem a se recuperar dentro de um curto período de tempo após o tratamento padrão e repouso. Os profissionais de saúde devem estar atentos aos sinais e sintomas de miocardite e pericardite em vacinados.

Comorbidades

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

Trombocitopenia e distúrbios da coagulação

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

Indivíduos imunocomprometidos

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

Duração da proteção

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

Respostas relacionadas ao estresse do processo de vacinação

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

Limitações da eficácia da vacina

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

Excipientes

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

Efeitos sobre a capacidade de dirigir veículos ou operar máquinas

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

Fertilidade, gravidez e lactação

Gravidez

Os dados disponíveis sobre a utilização de Comirnaty® em mulheres grávidas são limitados. Os estudos em animais não indicam efeitos prejudiciais, diretos ou indiretos, no que diz respeito à gravidez, ao desenvolvimento embrionário/fetal, ao parto ou desenvolvimento pós-natal (vide item 3. Características Farmacológicas - Dados de segurança pré-clínica). A administração de Comirnaty® durante a gravidez apenas deve ser considerada se os potenciais benefícios superarem quaisquer potenciais riscos para a mãe e para o feto.



Lactação

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

Fertilidade

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

Comirnaty® é um medicamento classificado na categoria B de risco de gravidez. Portanto, este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica ou do cirurgião-dentista.

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

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

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Não foram realizados estudos de interação.

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

É recomendado que sejam seguidas as recomendações locais.

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

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

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

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

Conservar na embalagem original para proteger da luz.

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

Quando estiver pronto para descongelar ou usar a vacina:

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

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

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

Frasco fechado

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

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

Uma vez retirada do armazenamento de congelamento, a vacina fechada pode ser armazenada por até 1 mês entre 2 °C e 8 °C. Dentro do prazo de validade de 1 mês a 2 °C a 8 °C, até 12 horas podem ser usadas para o transporte. Antes do uso, a vacina fechada pode ser armazenada por até 2 horas a temperatura até 30 °C.

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

2382407



LD_Bra_CDSv14_26Jul2022_SMPC_02Feb2022_v1_COMSUI_41_VPS
6/Jul/2022

Autenticado eletronicamente, após conferência com original.

<https://infocertautenticidade.assintomatografararante.br/codetruivo?tp=2382407> | 25353 | 1255002022060/2003781 / pg. 100

Tratamento de variações de temperatura, uma vez removido do congelador

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

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

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

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

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

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

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

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

Medicamento diluído

A estabilidade química e física, incluindo durante o transporte, foi demonstrada durante 6 horas a uma temperatura entre 2 °C e 25 °C após diluição em solução injetável de cloreto de sódio 9 mg/mL (0,9%). Do ponto de vista microbiológico, a vacina deve ser utilizada imediatamente. É fortemente recomendado que o produto diluído seja mantido entre 2-8 °C, considerando as possíveis variações climáticas. O produto diluído não utilizado no período de 6 horas deverá ser descartado.

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

Comirnaty® (diluir antes de usar) para crianças de 5 a 11 anos de idade (ou seja, 5 a menos de 12 anos de idade), pode ser armazenado em uma geladeira entre 2 °C e 8 °C por um único período de até 10 semanas, não excedendo a data de validade original (EXP). Alternativamente, a vacina pode ser armazenada em um freezer de -90 °C a -60 °C. O prazo de validade para armazenamento entre -90 °C e -60 °C está impresso no frasco e no cartucho após “EXP”.

A vacina pode ser recebida congelada entre -90 °C e -60 °C. A vacina congelada também pode ser armazenada entre -90 °C e -60 °C ou entre 2 °C e 8 °C após o recebimento. Ao mover o produto para um armazenamento entre 2 °C a 8 °C, o prazo de validade atualizado deve ser escrito na embalagem externa e a vacina deve ser usada ou descartada dentro do prazo de validade atualizado. A data de validade original deve ser riscada.

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

Conservar na embalagem original para proteger da luz.

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

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

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



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

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

Frasco fechado

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

Comirnaty® (diluir antes de usar) para crianças de 5 a 11 anos de idade (ou seja, 5 a menos de 12 anos de idade) pode ser recebido congelado entre -90 °C e -60 °C. As vacinas congeladas também podem ser armazenadas entre -90 °C e -60 °C ou entre 2 °C e 8 °C após o recebimento.

Uma vez retirado do armazenamento de congelamento, o frasco fechado pode ser armazenado em uma geladeira entre 2 °C e 8 °C durante um período único de 10 semanas dentro do prazo de validade de 12 meses.

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

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

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

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

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

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

Medicamento diluído

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

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

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

A vacina será recebida congelada entre -90 °C e -60 °C. A vacina congelada também pode ser armazenada entre -90 °C e -60 °C ou entre 2 °C e 8 °C após o recebimento. Ao mover o produto para um armazenamento entre 2 °C e 8 °C, o prazo de validade atualizado deve ser escrito na embalagem externa e a vacina deve ser usada dentro do prazo de validade atualizado ou descartada. A data de validade original deve ser riscada.

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

Conservar na embalagem original para proteger da luz.

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



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

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

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

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

Frasco fechado

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Medicamento diluído

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

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

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

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

Características físicas e organolépticas: dispersão congelada branca a esbranquiçada.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

Posologia

Pessoas com 12 anos de idade ou mais

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



LD_Bra_CDSv14_26Jul2022_SMPC_02Feb2022_v1_COMSUI_41_VPS
6/Jul/2022

Autenticado eletronicamente, após conferência com original.

<https://infolaw.autenticidade.assinaturacaruaru.br/pode/true/ID=2382407> | 25353 | 1255002022060/2003721 / pg. 103

2382407

Uma dose de reforço (terceira dose) de Comirnaty® pode ser administrada por via intramuscular após pelo menos 6 meses após a segunda dose em indivíduos com 18 anos de idade ou mais. A decisão de quando e para quem implementar uma terceira dose de Comirnaty® deve ser feita com base nos dados de efetividade da vacina disponíveis, levando em consideração dados de segurança limitados. Não foi estabelecida a intercambialidade de Comirnaty® com outras vacinas contra COVID-19 para completar a série de vacinação primária ou a dose de reforço (terceira dose). Os indivíduos que tenham recebido uma dose de Comirnaty® devem receber uma segunda dose de Comirnaty® para completar a série de vacinação primária.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Indivíduos de 6 meses a <5 anos de idade

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

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

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

Intercambialidade

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

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

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



População pediátrica

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

Idosos

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

Os estudos clínicos de Comirnaty® incluem participantes com 65 anos de idade ou mais e seus dados contribuem para a avaliação geral de segurança e eficácia. Do número total de indivíduos que receberam Comirnaty® no Estudo 2 (N = 22.026), 16,5% (n = 3627) foram 65 a 74 anos de idade e 4,2% (n = 925) tinham 75 anos de idade ou mais (vide item 2. Resultados de Eficácia). A segurança e eficácia de uma dose de reforço (terceira dose) de Comirnaty® em indivíduos com 65 anos de idade ou mais é baseada em dados de segurança e eficácia em adultos com pelo menos 18 a 55 anos de idade.

Modo de administração

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

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

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

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

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

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

Indivíduos com idade igual ou superior a 12 anos

Para extrair seis doses de um único frasco, devem ser usadas seringas e/ou agulhas de baixo volume morto. A combinação de seringa de baixo volume morto e agulha deve ter um volume morto não superior a 35 microlitros. Se seringas e agulhas padrão forem usadas, pode não haver volume suficiente para extrair a sexta dose de um mesmo frasco. Independentemente do tipo de seringa e agulha:

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

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

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

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

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

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

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

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

- Cada dose deve conter 0,2 mL de vacina.



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

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

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

Em indivíduos de 6 a menos de 12 meses de idade, administrar **Comirnaty® (diluir antes de usar) para idade e 6 meses a <5 anos** por via intramuscular na face anterolateral da coxa. Em indivíduos com idade igual ou superior a 1 ano, administrar **Comirnaty® (diluir antes de usar) para idade e 6 meses a <5 anos** por via intramuscular na face anterolateral da coxa ou no músculo deltoide.

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

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

Indivíduos de 6 meses a <5 anos de idade

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

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

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

Incompatibilidades

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

Precauções especiais para descarte e outros manuseios

Instruções de manuseio

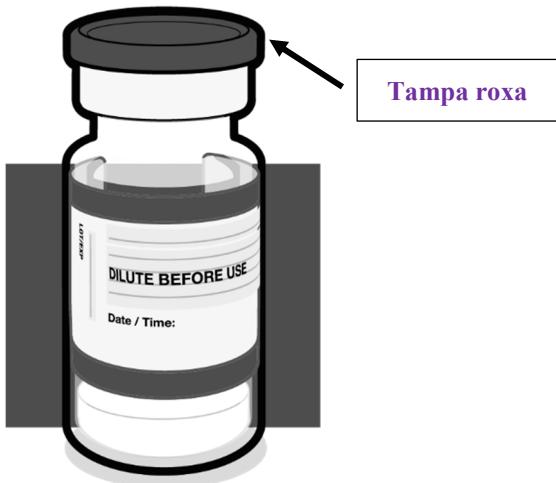
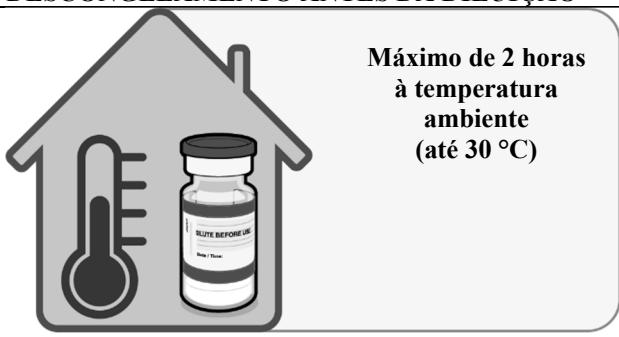
Comirnaty® deve ser preparada por um profissional de saúde usando técnica asséptica para assegurar a esterilidade da dispersão preparada.



LD_Bra_CDSv14_26Jul2022_SMPC_02Feb2022_v1_COMSUI_41_VPS
6/Jul/2022

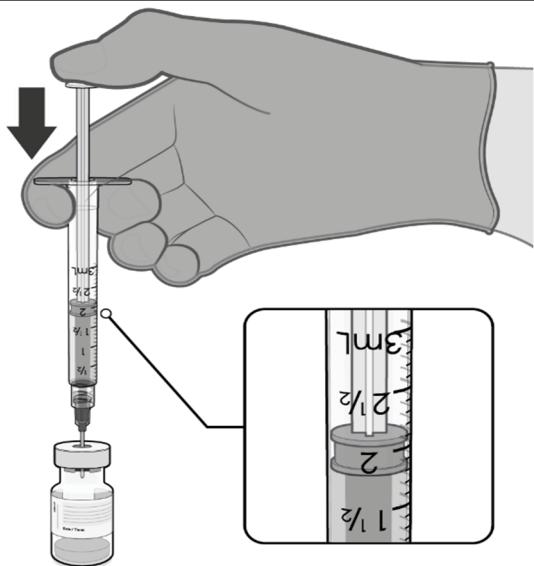
Autenticado eletronicamente, após conferência com original.

<https://infocertautenticidade.assinaturacaruaru.br/codetruivo?ID=2382407> | 25353 | 1255002022060/2003821 / pg. 106

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

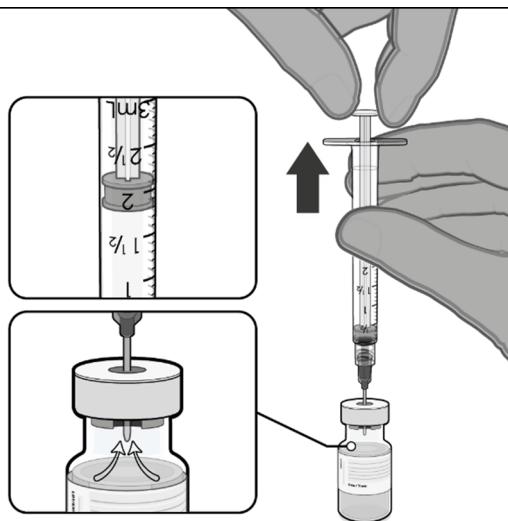


DILUIÇÃO



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

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



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

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

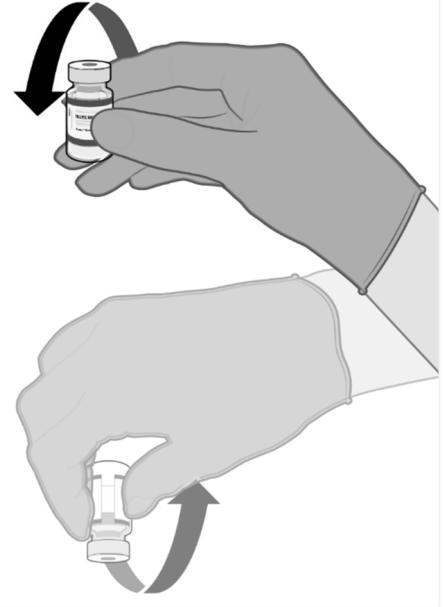


LD_Bra_CDSv14_26Jul2022_SMPC_02Feb2022_v1_COMSUI_41_VPS
6/Jul/2022

Autenticado eletronicamente, após conferência com original.

<https://infocenterautenticidadeassintomatica.saude.br/pontoarquivo/Item=2382407>

25353 | 1255002022060/2003821 / pg. 108

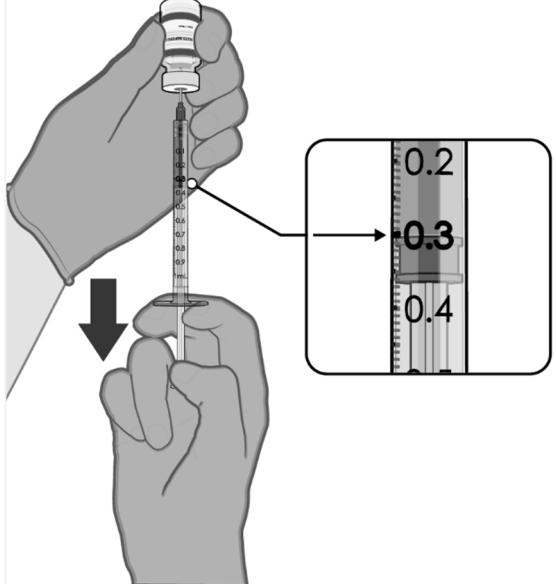
 <p>Inverter suavemente 10 x</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Inverta suavemente a dispersão diluída 10 vezes. Não agite. • A vacina diluída deve apresentar-se como uma dispersão esbranquiçada, sem partículas visíveis. Descarte a vacina diluída se observar a presença de partículas ou descoloração.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

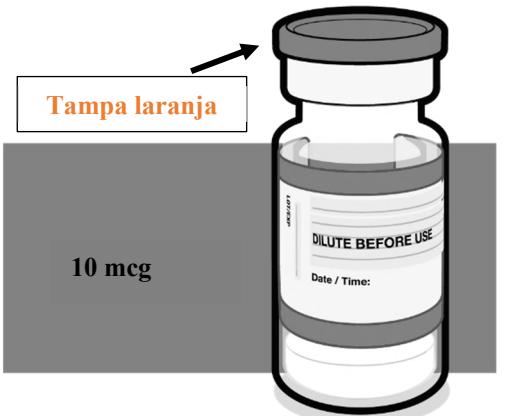


LD_Bra_CDSv14_26Jul2022_SMPC_02Feb2022_v1_COMSUI_41_VPS
6/Jul/2022

Autenticado eletronicamente, após conferência com original.

<https://infoleg-autenticidade-assinatura.caixa-brasil.com.br/codigovigilancia?ref=2382407> | 25353 | 1255002022060/2003851 / pg. 109

PREPARAÇÃO DE DOSES INDIVIDUAIS DE 0,3 mL DE COMIRNATY®	
 <p>0.3 mL de vacina diluída</p>	<ul style="list-style-type: none"> Após a diluição, o frasco contém 2,25 mL com possibilidade de extração de 6 doses de 0,3 mL. Usando técnica asséptica, limpe o batoque do frasco com um algodão antisséptico de uso único. Retire 0,3 mL de Comirnaty®. <p>Seringas e/ou agulhas de baixo volume morto devem ser usadas para extrair 6 doses de um único frasco. A combinação de seringa de baixo volume morto e agulha deve ter um volume morto não superior a 35 microlitros.</p> <p>Se seringas e agulhas padrão forem usadas, pode não haver volume suficiente para extrair a sexta dose de um único frasco.</p> <ul style="list-style-type: none"> Cada dose deve conter 0,3 mL de vacina. Se a quantidade de vacina restante no frasco não puder fornecer uma dose completa de 0,3 mL, descarte o frasco e qualquer volume remanescente. Descarte qualquer vacina não utilizada no prazo de 6 horas após a diluição.

Comirnaty® (diluir antes de usar) para crianças de 5 a 11 anos de idade (ou seja, 5 a menos de 12 anos de idade)	
VERIFICAÇÃO DA DOSE	MANUSEIO ANTES DA UTILIZAÇÃO
	<ul style="list-style-type: none"> Verifique se o frasco tem uma tampa de plástico laranja. Se o frasco tiver uma tampa de plástico roxa, consulte as instruções de manuseio de Comirnaty® (diluir antes de usar) para pessoas com 12 anos de idade ou mais. Se o frasco tiver uma tampa de plástico de cor vinho, consulte as instruções de manuseio para Comirnaty® (diluir antes de usar) para idades de 6 meses a <5 anos).

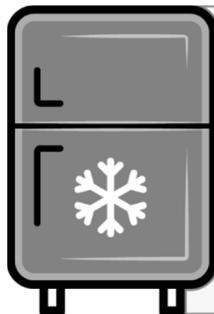


LD_Bra_CDSv14_26Jul2022_SMPC_02Feb2022_v1_COMSUI_41_VPS
6/Jul/2022

Autenticado eletronicamente, após conferência com original.

<https://info.ssa.saude.gov.br/codetruivo?Item=2382407> | 25353 | 1255002022060/2023861 / pg. 110

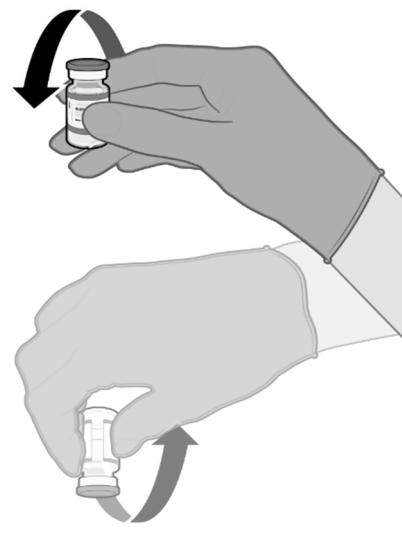
Comirnaty® (diluir antes de usar) para crianças de 5 a 11 anos de idade (ou seja, 5 a menos de 12 anos de idade)



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

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

MISTURA ANTES DA DILUIÇÃO



Inverter suavemente 10 x

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

DILUIÇÃO



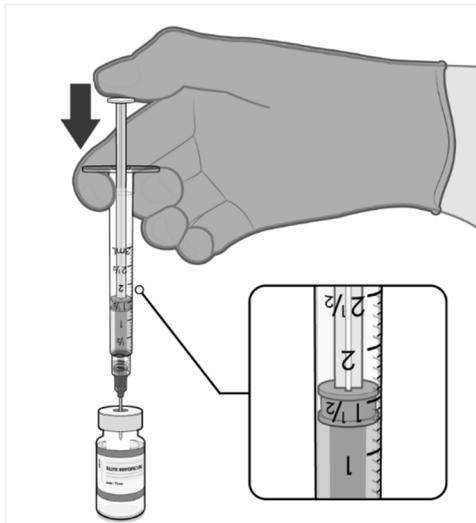
LD_Bra_CDSv14_26Jul2022_SMPC_02Feb2022_v1_COMSUI_41_VPS
6/Jul/2022

Autenticado eletronicamente, após conferência com original.

<https://infocenterautenticidadeassintomatica.saude.br/pontoarquivo/Item/2382407>

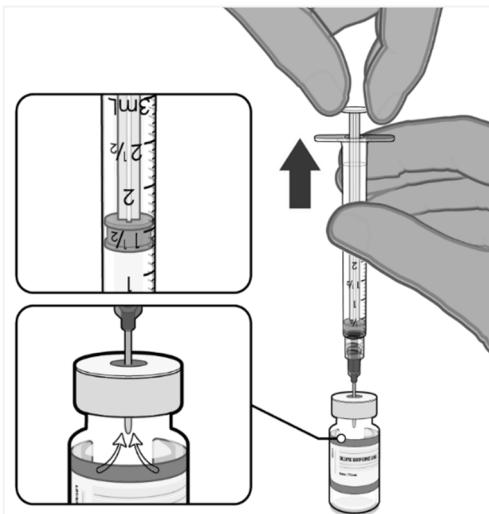
25353 1255002022060/2003821 / pg. 111

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



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

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



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

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



LD_Bra_CDSv14_26Jul2022_SMPC_02Feb2022_v1_COMSUI_41_VPS
6/Jul/2022

Autenticado eletronicamente, após conferência com original.

<https://infocenterautenticidadeassintomatica.saude.br/pontoarquivo/Item=2382407>

25353 1255002022060/2023881 / pg. 112

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



Inverter suavemente 10 x

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



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

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

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

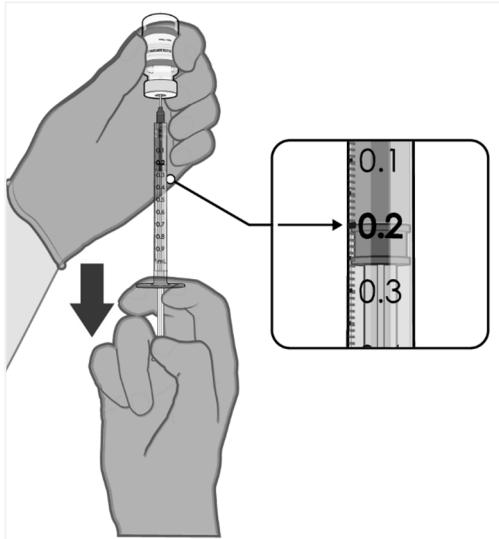


LD_Bra_CDSv14_26Jul2022_SMPC_02Feb2022_v1_COMSUI_41_VPS
6/Jul/2022

Autenticado eletronicamente, após conferência com original.

<https://infocertautenticidade.assintomatocarcaranorte.br/codetruivo?Temp=2382407> | 25353 | 1255002022060/2023821 / pg. 113

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

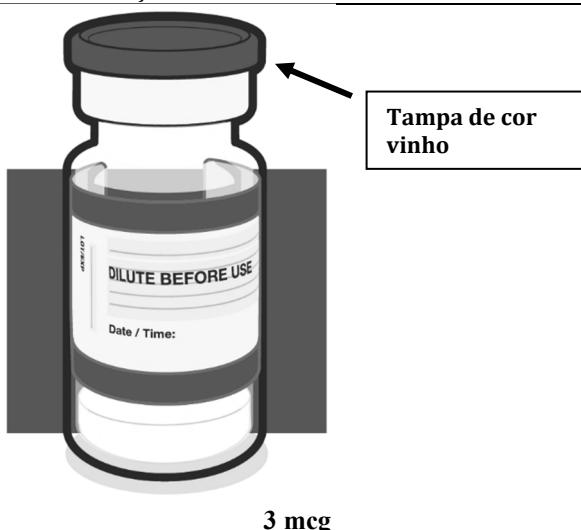


Vacina diluída com 0,2 mL

- Utilizando uma técnica asséptica, limpe o batoque do frasco com um algodão antisséptico de uso único.
- Retirar 0,2 mL de Comirnaty® para crianças entre 5 e 11 anos de idade. Seringas e/ou agulhas de baixo volume morto devem ser utilizadas para extrair 10 doses de um único frasco. A combinação de seringa de baixo volume morto e agulha deve ter um volume morto não superior a 35 microlitros.
- Se forem utilizadas seringas e agulhas padrão, pode não haver volume suficiente para extrair dez doses de um único frasco.
- Cada dose deve conter 0,2 mL de vacina.
- Se a quantidade de vacina que resta no frasco não puder fornecer uma dose completa de 0,2 mL, descarte o frasco e qualquer excesso de volume.
- Descartar qualquer vacina não utilizada 12 horas após a diluição.

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

VERIFICAÇÃO DA DOSE



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

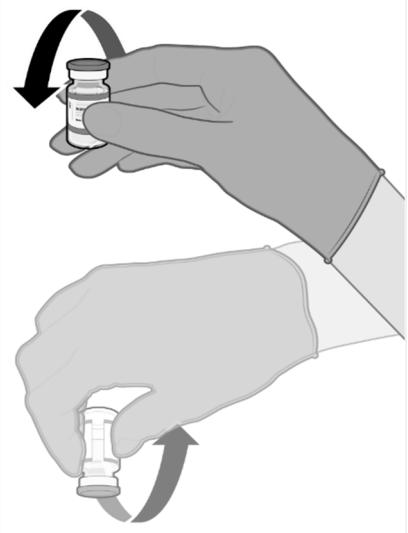
MANUSEIO ANTES DA UTILIZAÇÃO



LD_Bra_CDSv14_26Jul2022_SMPC_02Feb2022_v1_COMSUI_41_VPS
6/Jul/2022

Autenticado eletronicamente, após conferência com original.

<https://infocertautenticidade.assinaturacaruaru.br/codetruivo?Temp=2382407> | 25353 | 1235002022060/2023901 / pg. 114

Comirnaty® (diluir antes de usar) para idades de 6 meses a <5 anos	
 <p>Conservar até 10 semanas a 2 °C a 8 °C</p>	<ul style="list-style-type: none"> Se o frasco multidose for conservado congelado, deve ser descongelado antes da utilização. Os frascos congelados devem ser transferidos para um ambiente entre 2 °C e 8 °C para descongelar, uma embalagem com 10 frascos pode levar 2 horas para descongelar. Certifique-se de que os frascos estão completamente descongelados antes de usar. Os frascos não abertos podem ser conservados até 10 semanas a uma temperatura entre 2 °C e 8 °C, não excedendo a data de validade impressa (EXP). Alternativamente, os frascos individuais congelados podem ser descongelados durante 30 minutos a temperaturas até 30 °C para utilização imediata.
MISTURA ANTES DA DILUIÇÃO	
 <p>Inverter suavemente 10 x</p>	<ul style="list-style-type: none"> Deixe o frasco descongelado atingir a temperatura ambiente e inverta-o suavemente 10 vezes antes da diluição. Não agite. Antes da diluição, a dispersão descongelada pode conter partículas amorfas opacas brancas a esbranquiçadas.
DILUIÇÃO	

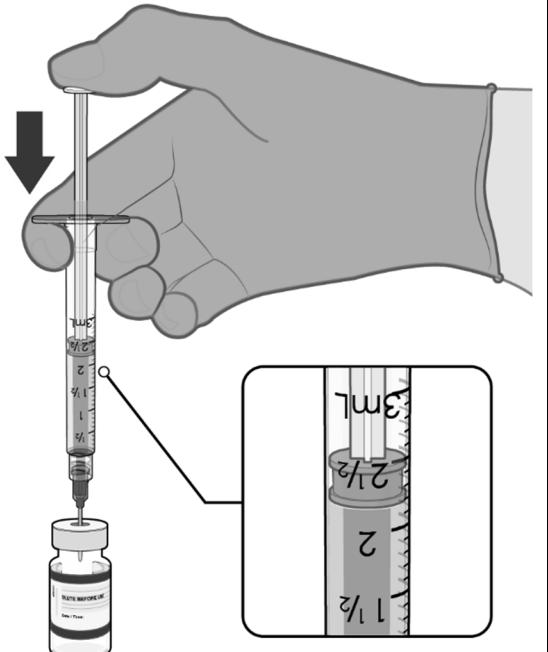
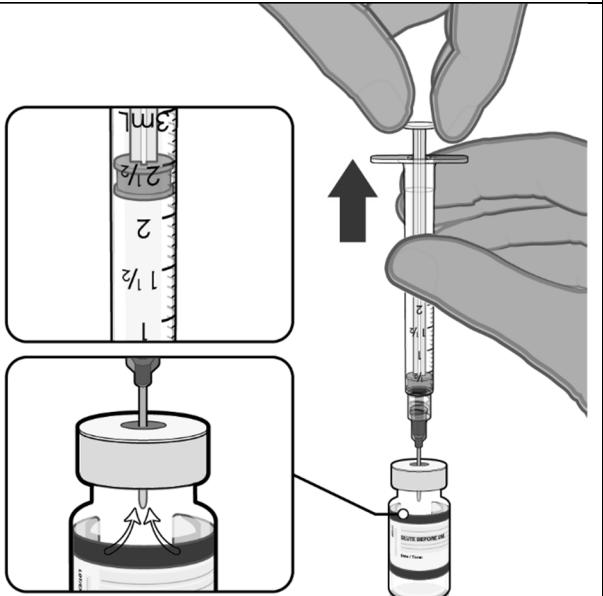


LD_Bra_CDSv14_26Jul2022_SMPC_02Feb2022_v1_COMSUI_41_VPS
6/Jul/2022

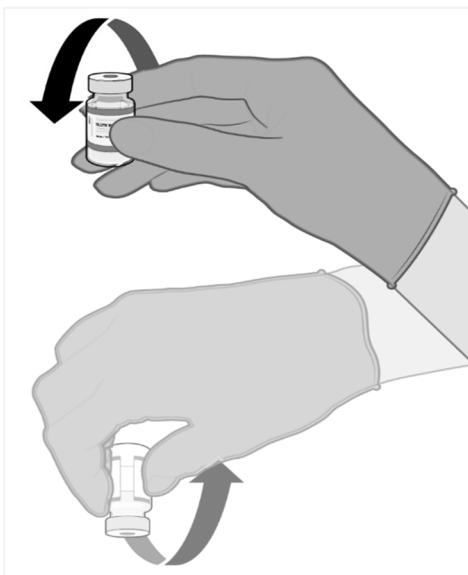
Autenticado eletronicamente, após conferência com original.

<https://infocertautenticidade.assinaturacaruaru.br/codetruivo?Temp=2382407> | 25353 | 1255002022060/2003901 / pg. 115

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

 <p>2,2 mL of cloreto de sódio 0,9%</p>	<ul style="list-style-type: none"> A vacina descongelada deve ser diluída em seu frasco original com 2,2 mL de solução injetável de cloreto de sódio 9 mg/mL (0,9%), usando uma agulha de calibre 21 gauge ou mais estreita e técnicas assépticas.
 <p>Puxar o êmbolo até 2,2 mL para remover o ar do frasco</p>	<ul style="list-style-type: none"> Igualar a pressão do frasco antes de retirar a agulha do batoque de borracha do frasco, retirando 2,2 mL de ar para dentro da seringa de diluição vazia.

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



Inverter suavemente 10 x

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



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

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

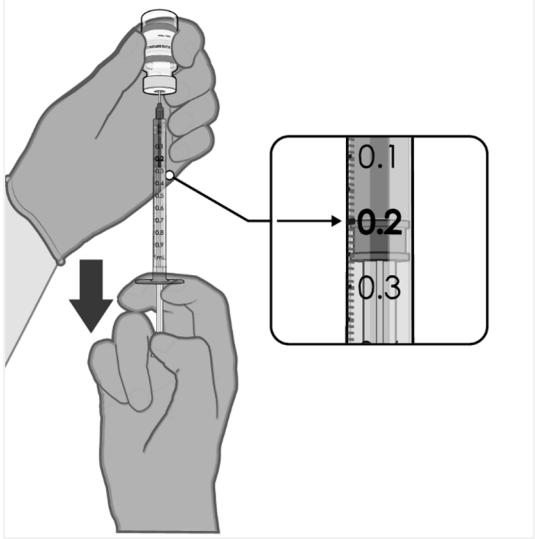
PREPARAÇÃO DE DOSES INDIVIDUAIS DE 0,2 mL DE COMIRNATY®



LD_Bra_CDSv14_26Jul2022_SMPC_02Feb2022_v1_COMSUI_41_VPS
6/Jul/2022

Autenticado eletronicamente, após conferência com original.

<https://infocertautenticidadeassintomatica.saude.br/codetruivo?Temp=2382407> | 25353 | 1255002022060/2023921 / pg. 117

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

Descarte

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

9. REAÇÕES ADVERSAS

Resumo do perfil de segurança

A segurança de Comirnaty® foi avaliada em participantes com idade igual ou superior a 5 anos em 3 estudos clínicos conduzido nos Estados Unidos, Europa, Turquia, África do Sul e América do Sul. O Estudo BNT162-01 (Estudo 1) envolveu 60 participantes, de 18 a 55 anos de idade e 36 participantes, de 56 a 85 anos de idade. O Estudo C4591001 (Estudo 2) envolveu aproximadamente 46.000 participantes, com 12 anos de idade ou mais. O Estudo C4591007 (Estudo 3) envolveu aproximadamente 2.300 participantes de 5 a 11 anos de idade (ou seja, 5 a menos de 12 anos de idade). O Estudo 3 também envolveu aproximadamente 1.800 participantes de 2 a 4 anos de idade e 1.200 participantes de 6 meses a 23 meses de idade.

Adicionalmente, 306 participantes existentes da Fase 3, com pelo menos 18 a 55 anos de idade, receberam uma dose de reforço (terceira dose) de Comirnaty® aproximadamente 6 meses após a segunda dose. O perfil de segurança global da dose de reforço (terceira dose) foi semelhante ao observado após 2 doses.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Numa análise do Estudo 3 Fase 2/3, 2.268 participantes (1.518 Comirnaty® 10 mcg; 750 placebo) tinham de 5 a 11 anos de idade (ou seja, 5 a menos de 12 anos de idade). Destes, 2.158 (95,1%) (1.444 Comirnaty® 10 mcg e 714 placebo) participantes foram acompanhados durante pelo menos 2 meses após a segunda dose. A avaliação de segurança no Estudo 3 está em andamento.

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

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

Em uma análise do Estudo 3 (Fase 2/3), 2.750 indivíduos (1.835 Comirnaty® 3 mcg e 915 placebo) tinham de 2 a 4 anos de idade. Com base nos dados do período cego de acompanhamento controlado por placebo até a data de corte de dados de 29 de abril de 2022, 886 indivíduos de 2 a 4 anos de idade que receberam um curso primário de 3 doses (606 Comirnaty® 3 mcg e 280 placebo) foram acompanhados durante uma mediana de 1,4 meses após a terceira dose.

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

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

Em uma análise do Estudo 3 (Fase 2/3), 1.776 indivíduos (1.178 Comirnaty® 3 mcg e 598 placebo) tinham 6 a 23 meses de idade. Com base nos dados do período cego de acompanhamento controlado por placebo até a data de corte de 29 de abril de 2022, 570 indivíduos de 6 a 23 meses de idade que receberam um curso primário de 3 doses (386 Comirnaty® 3 mcg e 184 placebo) foram seguidos durante uma média de 1,3 meses após a terceira dose.

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



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

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

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

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

Muito comuns ($\geq 1/10$),
Comuns ($\geq 1/100$ a $< 1/10$),
Incomuns ($\geq 1/1\,000$ a $< 1/100$),
Raras ($\geq 1/10\,000$ a $< 1/1.000$),
Muito raras ($< 1/10.000$),
Desconhecidas (não podem ser calculadas a partir dos dados disponíveis).



LD_Bra_CDSv14_26Jul2022_SMPC_02Feb2022_v1_COMSUI_41_VPS
6/Jul/2022

Autenticado eletronicamente, após conferência com original.

<https://info.ssa.gov.br/validador/validar?token=2382407> | 25353 | 1255002022060/2023961 / pg. 120

Tabela 31. Reações adversas em estudos clínicos com Comirnaty® e experiência pós-autorização em indivíduos com 5 anos de idade ou mais

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

a. Uma maior frequência de linfadenopatia (5,2% vs 0,4%) foi observada nos participantes que receberam uma dose de reforço (terceira dose) em comparação com os participantes que receberam 2 doses.

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

c. Durante o período de acompanhamento de segurança do ensaio clínico até 14 de Novembro de 2020, foi notificada a ocorrência de paralisia facial periférica aguda (ou paralisia) em quatro participantes no grupo da vacina de mRNA contra COVID-19. O início da paralisia facial ocorreu no Dia 37 após a Dose 1 (o participante não recebeu a Dose 2) e nos Dias 3, 9, e 48 após a Dose 2. Não foram notificados casos de paralisia facial periférica aguda (ou paralisia) no grupo de placebo.

d. Reações adversas determinadas pós-autorização.

e. Relacionado ao braço que recebeu a vacina.

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



LD_Bra_CDSv14_26Jul2022_SMPC_02Feb2022_v1_COMSUI_41_VPS
6/Jul/2022

Autenticado eletronicamente, após conferência com original.

<https://infoleg-autenticidade-assinatura.camara.leg.br/?codArquivoTeor=2382407>

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

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

Tabela 32. Reações adversas por classe de sistema de órgãos e categoria de frequência do CIOMS*
listadas em ordem decrescente de gravidade médica dentro de cada categoria de frequência e classe de sistema de órgãos: Indivíduos de 2 a <5 anos de idade (Data de corte de dados: 29 de abril de 2022)

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

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

- a. Estas reações adversas foram identificadas no período pós-autorização. No momento da data de corte dos dados, as seguintes reações não foram relatadas em participantes de 2 a <5 anos de idade no Estudo C4591007: prurido, angioedema, letargia, miocardite, pericardite, hiperidrose, sudorese noturna e mal-estar.
- b. Os seguintes eventos são classificados como reações de hipersensibilidade: erupção cutânea e urticária.



Tabela 33. Reações adversas por classe de sistema de órgãos e categoria de frequência do CIOMS* listadas em ordem decrescente de gravidade médica dentro de cada categoria de frequência e classe de sistema de órgãos: Indivíduos de 6 meses a <2 anos de idade (Data de corte de dados: 29 de abril de 2022)

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

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

- a. Estas reações adversas foram identificadas no período pós-autorização. No momento do bloqueio de dados, as seguintes reações não foram relatadas em participantes de 6 meses a <2 anos de idade no Estudo C4591007: prurido, angioedema, náusea, hiperidrose, sudorese noturna, mialgia, artralgia, dor nas extremidades, mal-estar, e astenia.
- b. Os seguintes eventos são classificados como reações de hipersensibilidade: erupção cutânea e urticária.



Tabela 34. Reações adversas por SOC e categoria de frequência do CIOMS listadas em ordem decrescente de gravidade médica dentro de cada categoria de frequência e SOC: Indivíduos com experiência por BNT162b2 que foram re-randomizados para receber 1 dose de reforço de BNT162b2 (30 µg) - População de segurança de reforço (Data de corte: 17 de junho de 2021)

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

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

Período pós-comercialização:

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

Notificação de suspeitas de reações adversas

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

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

10. SUPERDOSE

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

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

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



LD_Bra_CDSv14_26Jul2022_SMPC_02Feb2022_v1_COMSUI_41_VPS
6/Jul/2022

Autenticado eletronicamente, após conferência com original.

<https://info.ssa.saude.gov.br/codArquivo?codArquivo=2382407> 2535 SEI 13550/2022-062/2023-00 / pg. 124

III – DIZERES LEGAIS

MS – 1.2110.0481

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

Registrado por:

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

Fabricado por:

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

OU

Pfizer Manufacturing Belgium NV
Rijksweg 12, 2870
Puurs - Bélgica

OU

mibe GmbH Arzneimittel
Münchener Straße 15, 06796
Brehna – Alemanha

OU

BioNTech Manufacturing Marburg GmbH
Emil-von-Behring-Straße 76, 35401
Marburg - Alemanha

OU

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

OU

Hospira, Inc.
1776 North Centennial Drive, 67460
McPherson – EUA

OU

Exelead, Inc.
6925 Guion Road, 46268
Indianápolis – EUA

OU

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



LD_Bra_CDSv14_26Jul2022_SMPC_02Feb2022_v1_COMSUI_41_VPS
6/Jul/2022

Autenticado eletronicamente, após conferência com original.

<https://info.senaeautenticidade.assinatura.com.br/codArquivo?cod=2382407> 2535 SEI 1350/2021-02/2023-01 / pg. 125

Wyeth

OU

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

OU

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

OU

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

OU

Novartis Pharma Stein AG
Schaffhauserstrasse
CH-4332 Stein
Suíça

OU

Siegfried Hameln GmbH
Langes Feld 13
31789 Hameln
Alemanha

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

OU

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

OU

Hospira, Inc.
1776 North Centennial Drive, 67460
McPherson – EUA

OU

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

OU

Wyeth

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

OU

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

OU

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

OU

Novartis Pharma Stein AG
Schaffhauserstrasse
CH-4332 Stein
Suíça

OU

Siegfried Hameln GmbH
Langes Feld 13
31789 Hameln
Alemanha

OU

mibe GmbH Arzneimittel
Münchener Straße 15, 06796
Brehna – Alemanha

Importado por:

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

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA

COMSUI_41

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

A Wyeth é uma empresa do Grupo



Wyeth®



LD_Bra_CDSv14_26Jul2022_SMPG_02Feb2022_v1_COMSUI_41_VPS
6/Jul/2022

Autenticado eletronicamente, após conferência com original.

<https://info.ssa.gov.br/authenticidade/assinatura-digital/legis/2382407> 2535 SEI 1350/2021-02/2023-03 / pg. 127

2382407



LD_Bra_CDSv14_26Jul2022_SMPC_02Feb2022_v1_COMSUI_41_VPS
6/Jul/2022

Autenticado eletronicamente, após conferência com original.

<https://infoleg-autenticidade-assinatura.camaralets.br/codaArquivo?lgnr=2382407> 2535 SEI 1350/2021-02/2023-04 / pg. 128



Ministério da Saúde
Secretaria de Vigilância em Saúde
Departamento de Imunização e Doenças Transmissíveis
Coordenação-Geral do Programa Nacional de Imunizações

NOTA TÉCNICA Nº 322/2022-CGPNI/DEIDT/SVS/MS

1. ASSUNTO

1.1. Cuida-se de requerimento de avaliação da Conitec/MS para introdução provisória da Vacina Comirnaty (Pfizer) na imunização de crianças 6 meses até 4 anos de idade - artigo 19-Q, da Lei nº 8.080/1990.

2. ANÁLISE

2.1. A covid-19 foi identificada no mundo em dezembro de 2019 e a doença adquiriu o estado de pandemia em março de 2020. O Brasil notificou o primeiro caso em 26 de fevereiro de 2020. Até o dia 05/07/2022 foram registrados 30.121.435 casos confirmados de covid-19 no Brasil segundo dados do e-SUS notifica.

2.2. No Brasil, entre 2020 a 2022 até a SE 37, foram notificados 3.305.127 casos de Síndrome Respiratória Aguda Grave (SRAG) hospitalizado, dos quais 2.097.088 (63,4%) foram por covid-19. Entre crianças e adolescentes de até 19 anos, foram notificados 362.582 casos de SRAG, correspondendo a 11,0% do total de casos de SRAG, sendo 54.100 casos de SRAG por covid-19 (2,6% do total de casos de SRAG por covid-19) (Tabela 1).

2.3. De maneira geral o risco de casos graves pela covid-19 reduz com a redução da faixa etária, no entanto, este risco volta a aumentar em crianças entre 6 meses e 4 anos de idade, sendo que esta população teve incidência de SRAG por covid-19 e mortalidade por covid-19 superiores a população de 5 a 19 anos de idade. Ainda, a despeito de que a população pediátrica tenha um risco comparativamente menor do que os adultos, elas são ainda vítimas de importante morbimortalidade pela doença (Tabela 1).

2.4. Até o presente momento já foram confirmados 786 óbitos por covid-19 (6,4 óbitos por 100 mil habitantes) em crianças de 6 meses a 4 anos de idade, e cerca de 19 mil internações (156,8 casos por 100 mil habitantes) decorrentes da covid-19 em todo país. A faixa etária de 5 a 11 anos apresentou incidência de SRAG por covid-19 de 46,6/100 mil habitantes e uma mortalidade de 2,2 por 100 mil habitantes, já na população de 12 a 19 anos a incidência de SRAG por covid-19 foi de 55,7/100 mil habitantes com mortalidade de 5,3 por 100 mil habitantes (Tabela 1).

Tabela 1 – Distribuição dos casos e óbitos de SRAG, segundo faixa etária. Brasil, 2020 a 2022 até a SE 37.

Faixa Etária	Casos SRAG	Casos: SRAG por Covid-19	Inci. SRAG por covid-19 (/100 mil hab.)	Óbitos SRAG	Óbitos: SRAG por Covid-19	Mort. SRAG por covid-19 (/100 mil hab.)	Taxa de Letalidade SRAG por covid-19
0 a 5 meses	80.385	10.620	792,4	2.447	825	61,6	7,8%
6 meses a 4 anos	172.663	19.353	156,8	2.632	786	6,4	4,1%
5 a 11 anos	68.097	9.608	46,6	1.153	458	2,2	4,8%
12 a 19 anos	41.437	14.519	55,7	2.598	1.377	5,3	9,5%
20 a 59 anos	1.376.959	1.012.310	825,7	242.736	202.580	165,2	20,0%
60 ou mais	1.565.586	1.030.678	3.382,1	582.702	462.615	1.518,1	44,9%
Total	3.305.127	2.097.088	982,5	834.268	668.641	313,3	-

Fonte: SIVEP-Gripe, acesso em 19/09/2022, dados sujeitos a alterações

Nas últimas semanas epidemiológicas (SE 30 a 38) a incidência de SRAG por covid-19 na população menor de 5 anos vem sendo superior ao observado na população de 6 a 17 anos de idade e de 18 a 49 anos. Já a mortalidade em crianças menores de 5 anos tem estado em taxas semelhantes ao observado na população de 18 a 49 anos (Figura 1).

2382407

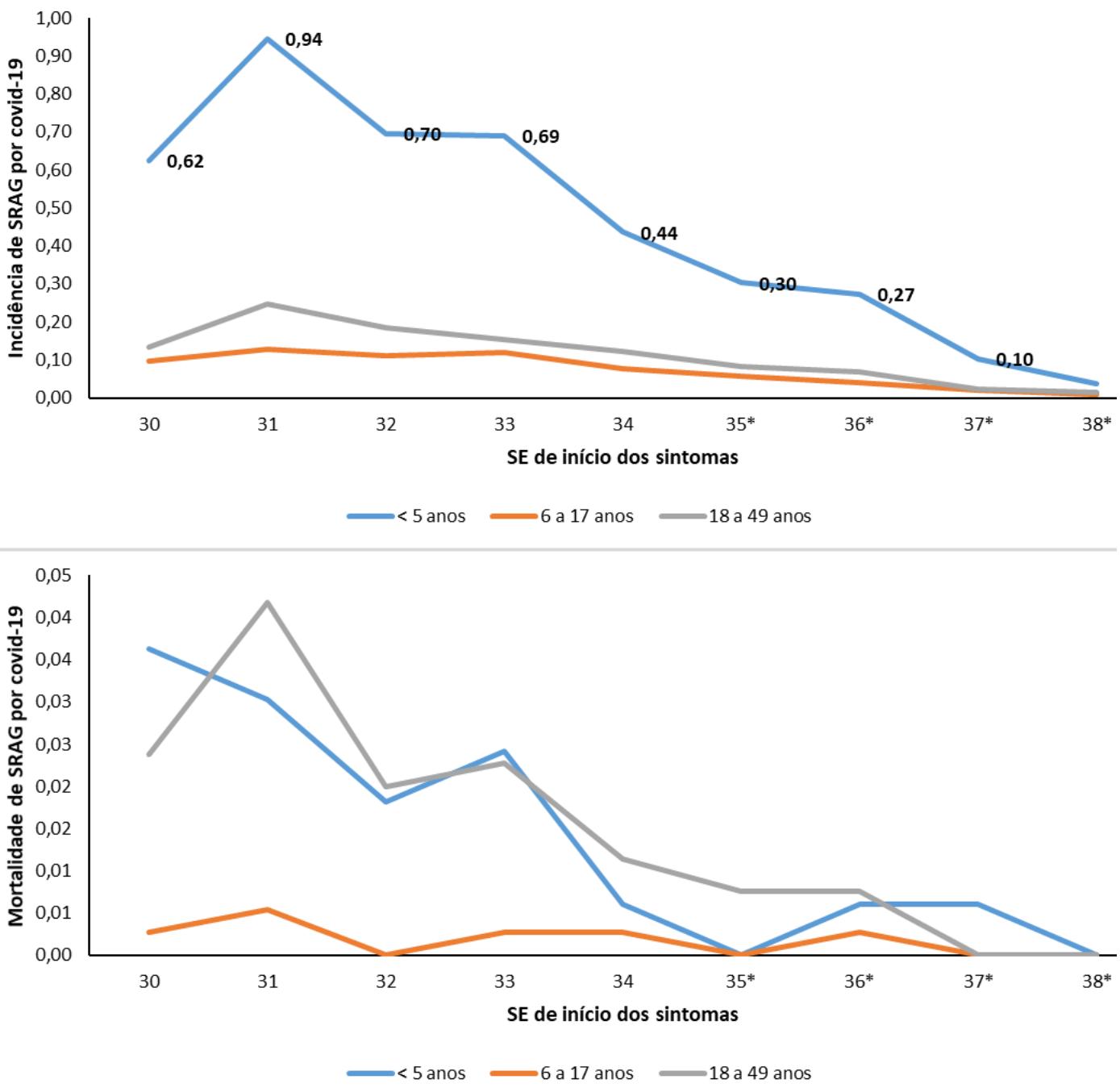


Autenticado eletronicamente, após conferência com original.

http://www.saude.gov.br/sei/controlador.php?acao=documento_imprimir_web&acao_origem=arvore_visualizar&id_documento=32162454&infra_si... 1/4

Nota Técnica nº 322/2022 CGPNI/DEIDT/SVS/MS (0007534294)

SET 25000.171062/2023-217 pg. 129



Fonte: SIVEP-Gripe, acesso em 19/09/2022, dados sujeitos a alterações

Figura 1. Incidência e mortalidade de síndrome respiratória aguda grave por 100 mil habitantes por semana epidemiológica (SE) de ocorrência e faixa etária, SIVEP-GRIPE, Brasil, 2022, SE de 30 a 38.

VACINAS COVID-19 E CRIANÇAS

2.5. Recentemente, o FDA (*Federal Drug Administration*) autorizou o uso emergencial da vacina Pfizer-BioNTech para crianças de 6 meses a 4 anos de idade com base na revisão de dados de segurança e eficácia de um estudo de Fase 1/2/3. Este estudo envolveu 1.776 participantes de 6 a 23 meses de idade, dos quais 1.178 participantes receberam pelo menos uma dose da vacina Pfizer (contendo 3 mcg de mRNA) e 598 participantes receberam pelo menos uma dose de placebo; além disso, o estudo avaliou 2.750 participantes de 2 a 4 anos de idade, dos quais 1.835 receberam pelo menos uma dose da vacina (3 mcg mRNA) e 915 participantes receberam pelo menos uma dose de placebo na Fase 2/3.

2.6. Na análise do estudo (Fase 2/3), até a data de 29 de abril de 2022, 570 participantes de 6 a 23 meses de idade receberam 3 doses [386 vacina Pfizer e 184 placebo] e 886 participantes de 2 a 4 anos de idade receberam uma série primária de 3 doses [Vacina Pfizer BioNTech COVID-19 606; 280 placebo]. A duração média do acompanhamento após a terceira dose foi de 2,1 meses para cada faixa etária. As análises do estudo confirmam que para ambas as faixas etárias, 6 a 23 meses de idade e 2 até 4 anos de idade, os critérios de immunobridging (dados comparados com participantes de 16 a 25 anos) foram atendidos tanto para a média dos títulos geométricos de anticorpos como para taxas de soro-resposta após a vacinação. Em adição aos resultados descritos foi demonstrado que a eficácia da vacina Pfizer (três doses) para esta população foi de 80,3% na prevenção de infecção pela variante ômicron, que continua sendo a variante dominante nos EUA e outros países.

2.7. Em 14 de setembro de 2022, o CDC registrou 1,3 milhão de crianças dos EUA com idades entre 6 meses e 4 anos que receberam pelo menos uma dose da vacina COVID-19, representando 8% das crianças de 6 meses a 4 anos.

SEGURANÇA

Do ponto de vista da segurança a vacina foi bem tolerada nos ensaios clínicos de fase 1, 2 e 3 na população de 6 meses a 4 anos de idade. As reações mais frequentemente reportadas foram dor, edema e calor no local da aplicação e sintomas sistêmicos leves como irritabilidade, tontura, perda de febre. Estes sintomas foram reportados no geral nos 2 primeiros dias após a vacinação e com resolução em 1 a 2 dias (1,2).

Autenticado eletronicamente, após conferência com original.

de.gov.br/sei/controlador.php?acao=documento_imprimir_web&acao_origem=arvore_visualizar&id_documento=32162454&infra_si... 2/4

2382407



2.9. Com relação aos eventos supostamente atribuíveis a vacinação ou imunização (ESAVI) graves, as taxas de ocorrência foram similares entre o grupo de indivíduos vacinados e aqueles que receberam placebo (1,4% e 2,3% respectivamente para crianças de 6 meses a 1 ano e 0,7% e 0,9% respectivamente para crianças de 2 a 4 anos). A maioria dos ESAVI graves reportados foram infecções respiratórias ou gastrointestinais típicas da infância. Apenas 2 ESAVIs graves ocorridos em um único indivíduo (febre e dor nas extremidades) que necessitou de hospitalização foram considerados como possivelmente relacionados a vacinação. De maneira geral não foram observados preocupações significativas do ponto de vista da segurança (1,2).

2.10. Com relação aos dados de segurança desta vacina nas demais faixas etárias, após o uso em larga escala na população foi observado um risco um pouco aumentado de ocorrência de casos de miocardite e pericardite em adolescentes do sexo masculino após a segunda dose da vacina. Ressalta-se que estes eventos são muito raros e que evoluíram em sua grande maioria para cura sem sequelas. Ainda, o mesmo risco aumentado ainda não foi observado para faixa etária de 5 a 11 anos de idade, sendo indícios indiretos de menor risco de ocorrência destes eventos na população pediátrica (1,2).

2.11. Até o presente momento não foram observados casos de miocardite em 7.804 crianças de 6 meses a 5 anos de idade vacinadas com vacinas de RNAm (Moderna e Pfizer) em ensaios clínicos (1,2).

APROVAÇÃO DA VACINA PELA AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA

2.12. Em relação à vacinação de crianças no Brasil, a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa) aprovou em 15 de dezembro de 2021 a ampliação do uso da vacina Pfizer/Cominarty para aplicação em crianças de 5 a 11 anos de idade. No dia 17 de janeiro de 2022, o Ministério da Saúde incluiu a vacina Pfizer pediátrica para esta faixa etária (Nota técnica Nº 2/2022-SECOVID/GAB/SECOVID/MS) e no dia 20 de janeiro de 2022 a vacina CoronaVac recebeu aprovação da agência regulatória para a ampliação da faixa etária de 6 a 17 anos de idade, em não imunocomprometidos, no esquema de duas doses com intervalo de 28 dias. No dia 14 de julho de 2022, a Agência emitiu parecer favorável e aprovou a ampliação da vacina CoronaVac para crianças de 3 a 5 anos de idade.

2.13. No dia 16/09/2022, o órgão autorizou a ampliação de uso da vacina Pfizer para imunização contra Covid-19 em crianças entre 6 meses e 4 anos de idade. Para a esta avaliação, a Agência contou com a consulta e o acompanhamento de um grupo de especialistas, que teve acesso aos dados dos estudos e resultados apresentados pelo laboratório. As informações avaliadadas indicam que a vacina é segura e eficaz também para crianças entre 6 meses e 4 anos de idade.

2.14. O esquema de vacinação proposto pelo fabricante é uma série primária de três doses em que as duas doses iniciais são administradas com três semanas de intervalo, seguidas por uma terceira dose administrada pelo menos oito semanas após a segunda dose para esta faixa etária.

PORTEIRA GM/MS Nº 913, DE 22 DE ABRIL DE 2022

2.15. Em que pese a decisão proferida pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa) para autorizar o uso da vacina da Pfizer em crianças de 06 meses a 4 anos, é importante ressaltar que o Ministério da Saúde publicou a Portaria GM/MS n° 913, de 22 de abril de 2022, que encerra a Emergência em Saúde Pública de Importância Nacional (ESPIN) em decorrência da infecção humana pelo novo coronavírus (2019-nCoV) e revoga a Portaria GM/MS nº 188, de 3 de fevereiro de 2020.

2.16. Em razão da revogação da Portaria GM/MS nº 188, de 3 de fevereiro de 2020, que foi publicada no Diário Oficial da União nº 24-A, de 4 de fevereiro de 2020, Seção 1, página 1, não há mais a possibilidade de inclusão de qualquer vacina COVID-19 na Campanha Nacional de Vacinação contra a Covid-19 desta Pasta ministerial, sem que haja manifestação da Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde - Conitec, nos moldes do que prevê a Lei nº 12.401, de 28 de abril de 2011, que dispõe sobre a assistência terapêutica e a incorporação de tecnologia em saúde no âmbito do Sistema Único de Saúde.

2.17. Por outro lado, ainda não há uma posição técnica desta Coordenação-Geral do Programa Nacional de Imunizações, quanto a necessidade de introdução contínua desta vacina da Pfizer no Calendário Nacional de Imunizações. Porém, neste momento em razão dos casos de covid-19 em crianças de 06 meses a 3 anos de idade, faz-se necessário a imunização desse público, com o fito de evitar mortes e sobretudo proteger essa população do contágio da doença.

2.18. Observa-se que a Comissão, assistida pelo Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde - DGITS, tem por objetivo assessorar o Ministério da Saúde - MS nas atribuições relativas à incorporação, exclusão ou alteração de tecnologias em saúde pelo SUS, bem como na constituição ou alteração de protocolo clínico ou de diretriz terapêutica.

2.19. Do mesmo modo, o funcionamento da Comissão é regido conforme [Decreto nº 7.646, de 21 de dezembro de 2011](#) e o funcionamento é composto por dois fóruns: o Plenário e a Secretaria-Executiva.

2.20. Nos termos regulatórios da CONITEC, a análise de incorporação do imunobiológico deve ser baseada em evidências científicas, levando em consideração aspectos como eficácia, acurácia, efetividade e a segurança da tecnologia, além da avaliação econômica comparativa dos benefícios e dos custos em relação às tecnologias já existentes. A lei estabelece, ainda, a exigência do registro prévio do produto na Agência Nacional de Vigilância Sanitária - Anvisa para que este possa ser avaliado para a incorporação no Sistema Único de Saúde.

2.21. Considerando que as características da Vacina Pfizer atingem de forma precoce as exigências dispostas em Lei, entende esta CGPNI pela necessidade de questionamento quanto à viabilidade de inclusão provisória deste imunobiológico no rol de vacinas COVID-19, que ora são disponibilizadas por esta Pasta ministerial para o controle da doença covid-19 no País, em 2022.

3. CONCLUSÃO

3.1. ANTE O EXPOSTO, em atenção às exigências legais para incorporação de um imunobiológico no âmbito desta Pasta ministerial e a atual pertinência de uso da Vacina Pfizer no público de 06 meses a 4 anos e, em razão dos dados epidemiológicos apresentados, faz-se necessário que os autos sejam encaminhados à CONITEC/MS, para avaliação cautelar, quanto à permissibilidade de inclusão deste citado imunobiológico no público infantil apontado, o que viabilizará em razão da urgência que o caso requer, a possibilidade de inclusão deste público na continuidade da vacinação contra a covid-19 neste ano de 2022, no País.

3.2. No mais, colocamo-nos à disposição para outras informações, se necessário.

Atenciosamente,

ADRIANA REGINA FARIAS PONTES LUCENA
Coordenadora Geral do Programa Nacional de Imunizações

CÁSSIO ROBERTO LEONEL PETERKA
Diretor do Departamento de Imunização e Doenças Transmissíveis - Substituto



Documento assinado eletronicamente por Cássio Roberto Leonel Peterka, Diretor(a) do Departamento de Imunização e Doenças Transmissíveis substituto(a), Autenticado eletronicamente, após conferência com original.

de.gov.br/sei/controlador.php?acao=documento_imprimir_web&acao_origem=arvore_visualizar&id_documento=32162454&infra_si... 3/4



em 11/10/2022, às 20:05, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no § 3º, do art. 4º, do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#); e art. 8º, da [Portaria nº 900 de 31 de Março de 2017](#).



Documento assinado eletronicamente por **Adriana Regina Farias Pontes Lucena, Coordenador(a)-Geral do Programa Nacional de Imunizações**, em 13/10/2022, às 08:37, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no § 3º, do art. 4º, do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#); e art. 8º, da [Portaria nº 900 de 31 de Março de 2017](#).



A autenticidade deste documento pode ser conferida no site http://sei.saude.gov.br/sei/controlador_externo.php?acao=documento_conferir&id_orgao_acesso_externo=0, informando o código verificador **0029726604** e o código CRC **CB3303D2**.

Referência: Processo nº 25000.133266/2022-82

SEI nº 0029726604

Coordenação-Geral do Programa Nacional de Imunizações - CGPNI
SRTV 702, Via W5 Norte - Bairro Asa Norte, Brasília/DF, CEP 70723-040
Site - saude.gov.br



Autenticado eletronicamente, após conferência com original.

http://sei.saude.gov.br/sei/controlador.php?acao=documento_imprimir_web&acao_origem=arvore_visualizar&id_documento=32162454&infra_si... 4/4

Nota Técnica nº 0029726604 assinada eletronicamente em 13/10/2022 (0007534294)

SEI 25000.171062/2023-217 pg. 132

2382407



Ministério da Saúde
Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde
Gabinete
Coordenação de Gestão Técnica e Administrativa

CONSULTA PÚBLICA N.º 85

A SECRETÁRIA DE CIÊNCIA, TECNOLOGIA, INOVAÇÃO E INSUMOS ESTRATÉGICOS EM SAÚDE DO MINISTÉRIO DA SAÚDE torna pública, nos termos do § 1º do art. 19 do Decreto nº 7.646, de 21 de dezembro de 2011, consulta para manifestação da sociedade civil a respeito da recomendação da Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde - CONITEC, relativa à proposta de incorporação da vacina Covid-19 (Pfizer/BioNTech) para imunização ativa de crianças na faixa etária de 6 meses a 5 anos incompletos para a prevenção da Covid-19, apresentada pela Secretaria de Vigilância em Saúde do Ministério da Saúde (SVS/MS), nos autos do processo de NUP 25000.133266/2022-82. Fica estabelecido o prazo de 10 (dez) dias, a contar do dia útil subsequente à data de publicação desta Consulta Pública, para que sejam apresentadas as contribuições, devidamente fundamentadas. A documentação objeto desta Consulta Pública e o endereço para envio de contribuições estão à disposição dos interessados no endereço eletrônico <https://www.gov.br/conitec/pt-br/assuntos/participacao-social/consultas-publicas>.

A Secretaria-Executiva da CONITEC avaliará as contribuições apresentadas a respeito da matéria.

SANDRA DE CASTRO BARROS



Documento assinado eletronicamente por Sandra de Castro Barros, Secretário(a) de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde, em 02/12/2022, às 12:15, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no § 3º, do art. 4º, do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#); e art. 8º, da [Portaria nº 900 de 31 de Março de 2017](#).



A autenticidade deste documento pode ser conferida no site http://sei.saude.gov.br/sei/controlador_externo.php?acao=documento_conferir&id_orgao_acesso_externo=0, informando o código verificador 0030612263 e o código CRC 5689203B.

Referência: Processo nº 25000.133266/2022-82

SEI nº 0030612263

Coordenação de Gestão Técnica e Administrativa - COGAD/SCTIE
Esplanada dos Ministérios, Bloco G - Bairro Zona Cívico-Administrativa, Brasília/DF, CEP 70058-900
Site - saude.gov.br



Autenticado eletronicamente, após conferência com original.

http://sei.saude.gov.br/sei/controlador_externo.php?acao=documento_imprimir_web&acao_origem=arvore_visualizar&id_documento=33101927&infra_si... 1/1

Consulta Pública - Vacina Covid-19 Criança (0067934609) SET 25000.171062/2023-21 / pg. 133

2382407



Relatório de **recomendação**

M E D I C A M E N T O

Dezembro / 2022

**Vacina Covid-19 (Pfizer/BioNTech) para imunização ativa
de crianças na faixa etária de 6 meses a 5 anos incompletos
para a prevenção da Covid-19**

Brasília – DF

2022



Autenticado eletronicamente, após conferência com original.

<https://infoleg-autenticidade-assinatura.camara.leg.br/InfoLeg/Anexo/Tecm/2382407>

Relatório de Recomendação - CR (00375547-84) SEI 25000.171062/2023-21 / pg. 134

2382407

2022 Ministério da Saúde.

É permitida a reprodução parcial ou total desta obra, desde que citada a fonte e que não seja para venda ou qualquer fim comercial.

A responsabilidade pelos direitos autorais de textos e imagens desta obra é da Conitec.

Elaboração, distribuição e informações:

MINISTÉRIO DA SAÚDE

Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde - SCTIE

Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde - DGITS

Coordenação-Geral de Avaliação de Tecnologias em Saúde - CGATS

Esplanada dos Ministérios, bloco G, Edifício Sede, 8º andar

CEP: 70058-900 – Brasília/DF

Tel.: (61) 3315-2848

Site: <https://www.gov.br/conitec/pt-br>

E-mail:conitec@saude.gov.br

Elaboração do relatório

NÚCLEO DE AVALIAÇÃO DE TECNOLOGIAS EM SAÚDE – INSTITUTO NACIONAL DE CARDIOLOGIA (NATS/INC)

Bernardo Rangel Tura

Bruno Monteiro Barros

Carlos Alberto da Silva Magliano

Marisa Santos

Quenia Dias

Ricardo Fernandes

Monitoramento do Horizonte Tecnológico

COORDENAÇÃO DE MONITORAMENTO DE TECNOLOGIAS EM SAÚDE (CMTS)

Lais Lessa Neiva Pantuzza

Revisão

COORDENAÇÃO-GERAL DE AVALIAÇÃO DE TECNOLOGIAS EM SAÚDE (CGATS)

Stéfani Sousa Borges

Coordenação

Priscila Gebrim Louly (CGATS/DGITS/SCTIE/MS)

Joslaine de Oliveira Nunes (CGATS/DGITS/SCTIE/MS)

Supervisão

Clementina Corah Lucas Prado (DGITIS/SCTIE/MS)

Vania Cristina Canuto dos Santos (DGITIS/SCTIE/MS)



Autenticado eletronicamente, após conferência com original.

<https://infoleg-autenticidade-assinatura.camara.leg.br/InfoLeg/Arquivo/Tecm-2382407>

Relatório de Recomendações CFT (00375547-84) SEI 25000.171062/2023-21 / pg. 135



MARCO LEGAL

A Lei nº 8.080/1990, em seu art. 19-Q, estabelece que a incorporação, a exclusão ou a alteração de novos medicamentos, produtos e procedimentos, bem como a constituição ou alteração de protocolo clínico ou de diretriz terapêutica são atribuições do Ministério da Saúde (MS). Para cumprir essas atribuições, o MS é assessorado pela Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde (Conitec).

A análise da Comissão deve ser baseada em evidências científicas, publicadas na literatura, sobre eficácia, acurácia, efetividade e segurança da tecnologia, bem como a avaliação econômica comparativa dos benefícios e dos custos em relação às tecnologias já incorporadas. A tecnologia em saúde deve estar registrada na Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa) e, no caso de medicamentos, ter o preço regulado pela Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos (CMED).

Em seu art. 19-R, a legislação prevê que o processo administrativo deverá ser concluído em prazo não superior a 180 (cento e oitenta) dias, contado da data em que foi protocolado o pedido, admitida a sua prorrogação por 90 (noventa) dias corridos, quando as circunstâncias exigirem.

A estrutura de funcionamento da Conitec é composta por Plenário e Secretaria-Executiva, definidas pelo Decreto nº 7.646, de 21 de dezembro de 2011, que regulamenta, também, suas competências, seu funcionamento e seu processo administrativo. A gestão e a coordenação das atividades da Conitec, bem como a emissão do relatório de recomendação sobre as tecnologias analisadas são de responsabilidade da Secretaria-Executiva – exercida pelo Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde (DGITS/SCTIE/MS).

O Plenário é composto por 13 (treze) membros: representantes de cada uma das 07 (sete) Secretarias do Ministério da Saúde – sendo o presidente do Plenário o indicado pela Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde (SCTIE) – e 01 (um) representante das seguintes instituições: Agência Nacional de Vigilância Sanitária - Anvisa; Agência Nacional de Saúde Suplementar – ANS; Conselho Nacional de Saúde – CNS; Conselho Nacional de Secretários de Saúde – Conass; Conselho Nacional de Secretarias Municipais de Saúde – Conasems; e Conselho Federal de Medicina - CFM.

Todas as recomendações emitidas pelo Plenário são submetidas à Consulta Pública (CP) pelo prazo de 20 (vinte) dias, exceto em casos de urgência da matéria, quando a CP terá prazo de 10 (dez) dias. As contribuições e sugestões da consulta pública são organizadas e inseridas no relatório final da Conitec, que é encaminhado ao Secretário de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde para a tomada de decisão. O Secretário da SCTIE pode, ainda, solicitar a realização de audiência pública antes da sua decisão.

O Decreto nº 7.646/2011 estipulou o prazo de 180 (cento e oitenta) dias para a garantia da disponibilização das tecnologias incorporadas ao SUS e a efetivação de sua oferta à população brasileira.

AVALIAÇÃO DE TECNOLOGIAS EM SAÚDE

De acordo com o Anexo XVI da Portaria de Consolidação GM/MS nº 1, de 28 de setembro de 2017, cabe ao Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde (DGITS) subsidiar a Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde (SCTIE) no que diz respeito à alteração ou exclusão de tecnologias de saúde no SUS; acompanhar, subsidiar e dar suporte às atividades e demandas da Conitec; realizar a gestão e a análise técnica dos processos submetidos à Conitec; definir critérios para a incorporação tecnológica com base em evidências de eficácia, segurança, custo-efetividade e impacto orçamentário; articular as ações do Ministério da Saúde referentes à incorporação



Autenticado eletronicamente, após conferência com original.

<https://infoleg-autenticidade-assinatura.camara.lei.br/codArquivo?cod=2382407>

Relatório de Recomendação CFT (0037594784) SEI 25000.171062/2023-21 / pg. 136

2382407

de novas tecnologias com os diversos setores, governamentais e não governamentais, relacionadas com as prioridades do SUS; dentre outras atribuições.

O conceito de tecnologias em saúde abrange um conjunto de recursos que tem como finalidade a promoção da saúde, prevenção e tratamento de doenças, bem como a reabilitação das pessoas, incluindo medicamentos, produtos para a saúde, equipamentos, procedimentos e sistemas organizacionais e de suporte por meio dos quais a atenção e os cuidados com a saúde são prestados à população¹.

A demanda de incorporação de tecnologia em saúde a ser avaliada pela Conitec deve obedecer ao rito disposto no Decreto nº 7.646/2011 e no Anexo XVI da Portaria de Consolidação GM/MS nº 1, de 28 de setembro de 2017, descrito no tópico acima. Os processos elegíveis devem ser baseados nos estudos apresentados no Quadro A, que são avaliados criticamente.

Quadro A. Principais tipos de estudos utilizados no processo de incorporação ou exclusão de tecnologias em saúde no âmbito do SUS.

Tipo de Estudo	Descrição
Revisão Sistemática com ou sem meta-análise	Estudo que avalia a eficácia, efetividade e segurança da tecnologia em saúde
Parecer Técnico-científico	Estudo que avalia a eficácia, efetividade e segurança da tecnologia em saúde
Avaliação econômica completa (estudos de custo-efetividade, custo-utilidade, custo-minimização e custo-benefício)	Estudo que avalia a eficiência da tecnologia em saúde, por meio de análise comparativa que pondera os custos dos recursos aplicados e os desfechos em termos de saúde
Análise de Impacto Orçamentário	Estudo que avalia o incremento ou redução no desembolso relacionado à incorporação da tecnologia em saúde
Monitoramento do Horizonte Tecnológico	a) Alertas: Estudos que avaliam uma tecnologia nova ou emergente para uma condição clínica. b) Informes: Estudos detalhados que apresentam o cenário de potenciais medicamentos em desenvolvimento clínico ou recém-registrados nas agências sanitárias do Brasil, Estados Unidos da América e Europa para uma condição clínica. c) Seções de MHT nos relatórios de recomendação: Estudos que apontam os medicamentos em desenvolvimento clínico ou recém-registrados nas agências sanitárias do Brasil, Estados Unidos da América e Europa para a condição clínica abordada nos relatórios de recomendação de medicamentos em análise pela Conitec.

As tecnologias a serem avaliadas devem ser relevantes para o cidadão e para o sistema de saúde. Destaca-se que não compete ao DGITS a realização de estudos epidemiológicos primários, que objetivam avaliar a incidência e prevalência de determinada condição clínica; avaliação de desempenho de tecnologias; e estudos que visam a regulação sanitária ou especificação das tecnologias.

¹ BRASIL. Ministério da Saúde. Política Nacional de Gestão de Tecnologias em Saúde. Brasília: Ministério da Saúde, 2010



Autenticado eletronicamente, após conferência com original.

<https://infoleg-autenticidade-assinatura.camara.leg.br/InfoLeg/AnexoTeor/2382407>

Relatório de Recomendação - CR (00375947-84) SEI 25000.171062/2023-21 / pg. 137

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 Esquema representativo do modelo utilizado para análise da custo-efetividade da vacinação para covid-19	19
Figura 2 Estrutura do modelo de impacto orçamentário para as vacinas em crianças de seis meses a quatro anos.	25
Figura 3 Diagrama de tornado com os parâmetros mais relevantes na análise univariada do modelo da vacina Pfizer BioNTech, valor por milhão de reais.....	32
Figura 4 Box plot AIO em cinco anos da vacina Pfizer BioNTech para crianças entre seis meses e quatro anos, comparação entre o cenário atual, sem vacinação e um cenário alternativo, com vacinação de 50% da população, 50% com Pfizer BioNTech e 50% com Coronavac® a partir de 3 anos).....	32

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 Estados de transição do modelo de custo-efetividade das vacinas para covid-19.....	18
Tabela 2 Estimativa dos custos dos exames laboratoriais em pacientes internados na enfermaria e no CTI.	21
Tabela 3 Custos estimados com exames de imagem em CTI e em enfermaria	22
Tabela 4 Custo da vacinação incluindo preço da vacina, seringa, agulha, total de doses, desperdício e conversão da moeda no cenário intermediário	23
Tabela 5 Razão de custo-efetividade incremental com a vacina Pfizer BioNTech	23
Tabela 6 Estimativa do número de crianças a serem vacinadas no Brasil.....	26
Tabela 7 Risco estimado médio anual de infecção por covid-19 e por faixa etária	26
Tabela 8 Número estimado de casos de covid-19 no cenário atual (sem vacinação).....	26
Tabela 9 Número estimado de casos de covid-19 no cenário alternativo (com vacinação de 50% da população, 50% com Pfizer BioNTech e 50% com Coronavac® a partir de 3 anos).....	27
Tabela 10 Risco de internação hospitalar por covid-19 dado que infectou por covid-19, de acordo com a faixa etária	27
Tabela 11 Número estimado de casos de internação hospitalar por covid-19 no cenário atual (sem vacinação)	27
Tabela 12 Número estimado de casos de internação hospitalar por covid-19 no cenário alternativo (com vacinação de 50% da população, 50% com Pfizer BioNTech e 50% com Coronavac® a partir de 3 anos)	28
Tabela 13 Risco de internação hospitalar em terapia intensiva por covid-19 dado que infectou e internou por covid-19, de acordo com a faixa etária	28
Tabela 14 Número estimado de casos de internação hospitalar em terapia intensiva por covid-19 no cenário atual (sem vacinação)	28
Tabela 15 Número estimado de casos de internação hospitalar em terapia intensiva por covid-19 no cenário alternativo (com vacinação de 50% da população, 50% com Pfizer BioNTech e 50% com Coronavac® a partir de 3 anos).....	29



Autenticado eletronicamente, após conferência com original.

<https://infoleg-autenticidade-assinatura.camara.leg.br/codArquivo/7002382407>

Relatório de Recomendação - CR (00575547-84) SEI 25000.171062/2023-21 / pg. 138

Tabela 16 Número estimado de casos de internação hospitalar em enfermaria por covid-19 no cenário atual (sem vacinação)	29
Tabela 17 Número estimado de casos de internação hospitalar em enfermaria por covid-19 no cenário alternativo (com vacinação de 50% da população, 50% com Pfizer BioNTech e 50% com Coronavac® a partir de 3 anos).....	29
Tabela 18 Número estimado de casos leves de covid-19 no cenário atual (sem vacinação).....	29
Tabela 19 Número estimado de casos leves de covid-19 no cenário alternativo (com vacinação de 50% da população, 50% com Pfizer BioNTech e 50% com Coronavac® a partir de 3 anos)	30
Tabela 20 Custos estimados do impacto orçamentário no cenário atual	30
Tabela 21 Custos estimados do impacto orçamentário no cenário alternativo.....	30
Tabela 22 Impacto orçamentário da incorporação da vacina Pfizer BioNTech em milhões de reais	30
Tabela 23 Parâmetros utilizados na análise probabilística do impacto orçamentário.....	31

LISTA DE QUADROS

Quadro 1 Principais tipos de estudos utilizados no processo de incorporação ou exclusão de tecnologias em saúde no âmbito do SUS.	Erro! Indicador não definido.
Quadro 2 Acrônimo PICO para pergunta de pesquisa.....	14
Quadro 3 Estratégia de busca no Medline.	14
Quadro 4 Avaliação global da qualidade da evidência de acordo com o sistema GRADE	17
Quadro 5. Vacinas para a imunização ativa contra a Covid-19, causada por SARS-CoV-2, em pessoas com 6 meses a 5 anos incompletos	34



Autenticado eletronicamente, após conferência com original.

<https://infoleg-autenticidade-assinatura.camara.leg.br/InfoLeg/ArquivoTeor-2382407>

Relatório de Recomendação - CR (0037594784) - SEI 25000.171062/2023-21 / pg. 139

Sumário

1. APRESENTAÇÃO	8
2. CONFLITOS DE INTERESSE	8
3. RESUMO EXECUTIVO	9
4. INTRODUÇÃO	11
4.1 Aspectos epidemiológicos e clínicos da covid-19	11
5. FICHA TÉCNICA DA TECNOLOGIA	12
6. EVIDÊNCIAS CLÍNICAS	13
6.1 Busca no Clinicaltrials	13
6.2 Busca no Medline	14
6.3 Busca nos documentos do FDA	14
6.4 Busca nos documentos do CDC	15
6.5 Qualidade geral das evidências (GRADE)	16
7. EVIDÊNCIAS ECONÔMICAS	18
7.1 Determinação da população suscetível	19
7.2 Determinação do risco de contrair covid-19	19
7.3 Determinação do risco de morte	20
7.4 Determinação do risco de internação	20
7.5 População	20
7.6 Perspectiva	20
7.7 Horizonte temporal	20
7.8 Comparador	20
7.9 Custos	20
7.10 Desfecho	23
7.11 Eficácia	23
7.12 Resultados da análise de custo-efetividade	23
8. ANÁLISE DE IMPACTO ORÇAMENTÁRIO	24
8.1 População	25
9. RECOMENDAÇÕES DE OUTRAS AGÊNCIAS DE ATS E ORGÃOS INTERNACIONAIS	33
10. MONITORAMENTO DO HORIZONTE TECNOLÓGICO	34
11. CONSIDERAÇÕES FINAIS	35
12. RECOMENDAÇÃO PRELIMINAR DA CONITEC	35
13. REFERÊNCIAS	37



Autenticado eletronicamente, após conferência com original.

<https://infoleg-autenticidade-assinatura.camara.leg.br/codArquivo/Teor-2382407>

Relatório de Recomendação - CR (0037594784) - SEI 25000.171062/2023-21 / pg. 140

1. APRESENTAÇÃO

Este relatório refere-se à avaliação sobre a eficácia, segurança e impacto econômico da vacina da Pfizer/BioNTech para a imunização ativa de indivíduos na faixa etária de 6 meses a 5 anos incompletos (4 anos, 11 meses e 29 dias) para a prevenção da covid-19, na perspectiva do Sistema Único de Saúde. Os estudos que compõem este relatório foram elaborados pelo Núcleo de Avaliação de Tecnologias em Saúde do Instituto Nacional de Cardiologia (NATS/INC), e responde à solicitação da Secretaria de Vigilância em Saúde (SVS).

2. CONFLITOS DE INTERESSE

Os autores declaram não possuir conflitos de interesse com a matéria.



Autenticado eletronicamente, após conferência com original.

<https://infoleg-autenticidade-assinatura.camara.lei.br/InfoAssinaturaTecnic> 2382407

Relatório de Recomendação - CEF (00375547-84) SEI 25000.171062/2023-21 / pg. 141

3. RESUMO EXECUTIVO

Tecnologia: Vacina BNT162b2 (Comirnaty®) – Pfizer/BioNTech

Indicação: Prevenção de hospitalização e morte causadas pela infecção do SARS-CoV-2

Demandante: Secretaria de Vigilância em Saúde (SVS).

Introdução: A imunização da população de forma massiva no combate à covid-19 tem sido prioridade global, sendo uma das mais importantes e eficazes ações. Dentre as diversas vacinas disponíveis no Brasil, a Pfizer BioNTech é uma vacina à base de mRNA, que auxilia o sistema imunológico a gerar anticorpos contra o vírus. Ela já estava aprovada para pacientes com idade maior ou igual a cinco anos, mas em julho de 2022, a Anvisa recebeu pedido para ampliação do uso da vacina Pfizer-BioNTech em crianças de 6 meses até quatro anos de idade.

Perguntas de pesquisa: A vacina Pfizer BioNTech é eficaz e segura para a prevenção da covid-19 em crianças na idade de 6 meses a 4 anos, na perspectiva do SUS?

Evidências Clínicas: A avaliação das evidências sobre a eficácia e segurança da vacina foi realizada em duas etapas. Na primeira, realizou-se busca no ClinicalTrials.gov a fim de identificar ensaios clínicos concluídos ou em desenvolvimento para a avaliação da eficácia, segurança e efetividade da vacina. Na segunda, foi realizada busca na base de dados de literatura Medline. Além das buscas em bases de dados, houve análise da documentação apresentada pelo U.S. Food and Drug Administration (FDA) e Center for Disease Control and Prevention (CDC). Na busca no ClinicalTrials apenas dois ensaios encontrados avaliaram crianças na faixa etária buscada e ambos ainda estão em andamento. Já na busca do Medline, nenhum estudo foi elegível por não avaliarem a população com a faixa etária de interesse. O FDA possui um documento onde apresenta sua avaliação de uso emergencial da vacina Pfizer BioNTech para crianças a partir de seis meses de idade. Segundo este documento, dados pós-marketing demonstram riscos aumentados de miocardite e pericardite, particularmente dentro de sete dias após a segunda dose, sendo o risco maior no sexo masculino de 12 a 17 anos de idade. Dados sugerem que a maioria dos pacientes obtém resolução dos sintomas com tratamento conservador e não há informação sobre potenciais efeitos a longo prazo. O CDC apresentou dados da avaliação de vacinação para prevenção da covid-19 em crianças obtidos de um estudo da vacina em crianças com idade entre seis meses e quatro anos e a eficácia considerada foi de 80,3% (13,9% a 96,7%). A confiança na estimativa foi considerada baixa pelos membros do CDC, com base no pequeno número de casos de covid-19 (3 (0,5%) - vacinados e 7 (2,5%) – placebo). Não foi reportada morte, miocardite ou casos de anafilaxia e os eventos adversos graves ocorreram em apenas 1% dos vacinados e 1,5% do placebo. O risco de miocardite foi considerado baixo pelo CDC, sem um motivo para uma recomendação contrária à vacinação. A avaliação da qualidade da evidência ficou prejudicada por não haver publicação do estudo randomizado citado pelo CDC. Com base em apenas um estudo, com pequeno número de eventos e amplo intervalo de confiança, a avaliação da qualidade global do corpo da evidência com o sistema GRADE foi considerada muito baixa para eficácia. Para eventos adversos a confiança nas evidências também foi muito baixa, pois o estudo foi considerado com tamanho e tempo de seguimento inadequados.

Avaliação Econômica: Foi construído um modelo de microssimulação com dados individuais com 7 estados de transição baseado nas informações de idade dos pacientes. A perspectiva adotada foi a do SUS e o horizonte temporal foi *lifetime*, considerando o valor médio de 73 anos. Os dados inseridos no modelo correspondem ao ano de 2021 da pandemia. Foram simulados 100.000 pacientes em Monte Carlo de primeira ordem que produziu estimativas médias de custo e efetividade para as coortes com e sem vacina. O custo incremental médio, do uso da vacina foi de R\$112,01 por paciente, traduzidos em uma efetividade incremental de 0,03 anos de vida. A razão de custo-efetividade incremental foi de R\$3.092,43/ano de vida salvo.

Análise de Impacto Orçamentário: A AIO foi construída para uma estimativa de impacto apenas para os próximos cinco anos. Destacam-se as incertezas que envolvem a covid-19 no momento, com dificuldade de uma estimativa acurada do número de casos para os próximos anos, possibilidade de surgimento de novas variantes com diferentes riscos de infecção, eficácia das vacinas para essas variantes e percentual populacional a se vacinar. Adotou-se como pressuposto que a vacinação seria anual, e que tanto os vacinados quanto os infectados retornariam ao grupo de susceptíveis no ano seguinte da análise. Optou-se por estimar o impacto orçamentário da incorporação da vacina Pfizer BioNTech junto com a vacina Coronavac®, sendo considerado para o *Market share*, que 50% da população iria recusar-se a ser vacinada e que dentre os 50% de vacinados, metade receberia Pfizer BioNTech e metade Coronavac®. Considerando este cenário



comparado ao cenário sem vacinação, foi estimado um custo incremental em cinco anos de 4,93 bilhões de reais. A estimativa do impacto orçamentário foi avaliada em análises de sensibilidade determinística e probabilística. O custo da vacinação por criança da vacina Pfizer BioNTech foi a variável com maior impacto na estimativa de orçamentária, seguida pelo câmbio do dólar e percentual de desperdício de vacinas.

Monitoramento do Horizonte Tecnológico: Para a elaboração do monitoramento do horizonte tecnológico, realizou-se busca estruturada (novembro de 2022) no campo de pesquisa da base de dados Cortellis™, a fim de se localizar vacinas para imunização ativa de indivíduos na faixa etária de 6 meses a 5 anos incompletos (4 anos, 11 meses e 29 dias) para a prevenção da doença covid-19. Foram consideradas para inclusão apenas vacinas em fase de pré-registro, registradas, lançadas ou com autorização de uso emergencial nas agências Agência Nacional de Vigilância Sanitária, European Medicines Agency, U.S. Food and Drug Administration e Health Canada, excluindo-se aquelas já utilizadas no Sistema Único de Saúde. Detectou-se uma vacina (Elasomeran/Moderna) para imunização ativa de indivíduos na faixa etária de 6 meses a 5 anos incompletos para a prevenção da doença covid-19. Elasomeran é constituída por mRNA encapsulado por nanopartículas lipídicas e deve ser administrada em duas doses para a população em questão.

Considerações Finais: Os dados disponíveis até o momento sobre a eficácia e segurança das vacinas para a faixa etária inferior a cinco anos foram baseados em um ensaio clínico randomizado, realizado em período de dominância da variante Ômicron, e que demonstrou eficácia de 80,3% (13,9%–96,7%) contra infecção sintomática. A magnitude do efeito foi considerada alta e a confiabilidade nas evidências, de acordo com a ferramenta GRADE, foi muito baixa. O número de casos de covid-19 para os próximos anos é uma fonte de grande incerteza. Os resultados do modelo de custo-efetividade e impacto orçamentário apresentados devem ser avaliados com cautela frente aos pressupostos adotados. Os dados disponíveis até o momento sugerem que a vacina tem bom perfil de segurança e apresenta boa resposta imunogênica para as crianças. Em relação aos eventos adversos de miocardite e pericardite, foram considerados raros e de baixo risco pelo CDC, o que não seria motivo para uma recomendação contrária à vacinação. A avaliação econômica demonstrou-se favorável à vacinação nessa faixa etária analisada, sendo custo-efetiva com uma RCEI de R\$ 3.092,43/AVG para um horizonte temporal lifetime. O impacto orçamentário final foi de 4,932 bilhões em quatro anos, aproximadamente 1 bilhão de reais por ano.

Recomendação preliminar da Conitec: Os membros do Plenário presentes na 12ª Reunião Extraordinária da Conitec, no dia 29 de novembro de 2022, deliberaram por maioria simples que a matéria fosse disponibilizada em consulta pública com recomendação preliminar favorável à incorporação da vacina da Pfizer/BioNTech, para a imunização ativa de crianças na faixa etária de 6 meses a 5 anos incompletos, na prevenção da covid-19. Para tal decisão, considerou-se as evidências de eficácia, efetividade e segurança e o fato da covid-19 representar uma doença grave na população pediátrica, com letalidade mais elevada em países de média e baixa renda e os dados econômicos estimarem a tecnologia como custo-efetiva (cerca de 32 vezes abaixo do limiar para crianças de R\$105.000,00/AVG). A vacina, além de reduzir complicações e morte em crianças, protege familiares mais vulneráveis como idosos e potencialmente contribui para reduzir a circulação viral e interromper a pandemia. A matéria foi disponibilizada em consulta pública.



Autenticado eletronicamente, após conferência com original.

<https://infoleg-autenticidade-assinatura.camara.leg.br/InfoAssinaturaTecnic/2382407>

Relatório de Recomendação CEF (00375547-84) SEI 25000.171062/2023-21 / pg. 143

4. INTRODUÇÃO

4.1 Aspectos epidemiológicos e clínicos da covid-19

A covid-19, doença infectocontagiosa causada pelo coronavírus da síndrome respiratória aguda grave (SARS-CoV-2), foi declarada pandemia em março de 2020 pela Organização Mundial de Saúde (1). Em 14 de julho de 2022, o Brasil atingiu a marca de quase 30 milhões de infectados e 658 mil óbitos associados à covid-19 (2). A incidência e mortalidade da doença estavam em declínio desde junho de 2021, mas em janeiro de 2022, a chegada da nova variante viral ômicron levou ao aumento significativo das taxas de infecção. (3).

A covid-19 apresenta um amplo espectro clínico variando desde quadros assintomáticos ou leves, até quadros graves marcados pelo comprometimento do trato respiratório inferior, cursando com pneumonia e síndrome da angústia respiratória (4). Em geral, as crianças tem menor probabilidade de desenvolver as formas graves da doença, sendo que 80%-90% dos quadros são assintomáticos ou apresentam infecção leve. Entretanto, entre 4% e 10% das crianças hospitalizadas por covid-19 podem necessitar de cuidados intensivos, apresentando mortalidade de até 8% (5,6). Em 2020, no auge da pandemia, foi identificada a síndrome inflamatória multissistêmica pediátrica (SIM-P), uma nova apresentação clínica que envolve resposta inflamatória significativa com associação temporal à infecção pelo SARS-CoV-2 (7). A SIM-P é rara, entretanto ganhou atenção mundial, sendo caracterizada por sintomas de maior gravidade com acometimento de múltiplos órgãos, podendo evoluir para quadros de choque e coagulopatia. Ocorre com maior frequência em escolares e adolescentes, elevando em 10 vezes a necessidade de internação hospitalar e a ocorrência de óbitos (8).

Até o dia 03 de julho de 2022, mais de doze bilhões de doses de vacinas contra a covid-19 foram administradas em todo o mundo (3). Dados atuais, disponíveis no *vaccine tracker*, revelam que existem 40 vacinas aprovadas em pelo menos um país no mundo (9).

A imunização da população de forma massiva tem sido prioridade global, sendo uma das mais importantes e eficazes ações no combate à covid-19. Para o enfrentamento da pandemia, vacinas de diferentes plataformas tecnológicas têm sido desenvolvidas mundialmente. Dentre as diversas vacinas disponíveis no Brasil, a Pfizer BioNTech é uma vacina à base de mRNA, que auxilia o sistema imunológico a gerar anticorpos contra o vírus (10).

No dia 29 de julho de 2022 a Anvisa recebeu pedido para ampliação do uso da vacina Pfizer-BioNTech em crianças de 6 meses a quatro anos de idade (11).



Autenticado eletronicamente, após conferência com original.

<https://infoleg-autenticidade-assinatura.camara.leg.br/codAnexo/00075947847>

Relatório de Recomendação - CR (00075947847) - SEI 25000.171062/2023-21 / pg. 144

5. FICHA TÉCNICA DA TECNOLOGIA

Fabricada pela parceria entre Pfizer e BioNTech, a vacina BNT162b1 e BNT162b2 ou vacina Pfizer BioNTech são vacinas de RNA modificadas com nucleosídeos formuladas com nanopartículas lipídicas: BNT162b1, que codifica um domínio de ligação ao receptor SARS-CoV-2 trimerizado secretado; ou BNT162b2, que codifica o comprimento total da proteína pico ancorado na membrana do SARS-CoV-2.

Inicialmente, os dados de segurança, tolerabilidade e imunogenicidade da BNT162b1 foram analisados em um estudo de fase 1/2 (NCT04368728), com 45 adultos saudáveis, de 18 a 55 anos, randomizados para receber duas doses, separadas por 21 dias, de 10 µg, 30 µg ou uma única dose de 100 µg (12). Quanto à segurança, as reações locais e eventos sistêmicos foram dependentes da dose, geralmente leves a moderados e transitórios. Nos indivíduos que receberam duas doses de 10 µg ou 30 µg de BNT162b1, foi observada elevação das concentrações de IgG de ligação a RBD após a segunda injeção com concentrações médias geométricas (GMC) de 4.813 e 27.872 unidades/ml no dia 28, respectivamente. Essas concentrações são 8 e 46,3 vezes o GMC de 602 unidades/ml em um painel de 38 soros de indivíduos que contraíram SARS-CoV-2. Os títulos médios geométricos de anticorpos neutralizantes (GMT) neutralizantes foram 1,8 e 2,8 vezes o GMT neutralizante de 94 observado no painel. Em um segundo ensaio de fase 1/2 aberto não randomizado em adultos saudáveis (NCT04380701), 12 participantes por grupos de nível de dose de 1 µg, 10 µg, 30 µg e 50 µg receberam uma primeira dose no dia 1 e reforço no dia 22, e 12 participantes receberam uma dose de 60 µg apenas no primeiro dia. A BNT162b1 apresentou respostas nas células T CD4 + e CD8 + e respostas de anticorpos (13). Os GMTs no dia 43 foram 0,7 a 3,5 vezes acima das apresentadas no painel de soro humano da covid-19. Os achados indicaram que o BNT162b1 induziu respostas funcionais e pró-inflamatórias nas células T CD4 +/CD8 + em quase todos os participantes. Dados posteriores mostraram que títulos neutralizantes médios geométricos atingiram 1,9–4,6 vezes os do painel de soros humanos da covid-19. Posteriormente, Walsh e colaboradores também avaliaram a segurança e imunogenicidade da BNT162b1 e BNT162b2 (14). O estudo incluiu 195 participantes saudáveis que foram randomizados em 13 grupos de 15 participantes cada (12 receberam vacina e três placebos por grupo) sendo também alocados por dose (10 µg, 20 µg, e 30 µg). Os resultados mostraram semelhança nas respostas sorológicas induzidas por BNT162b1 e BNT162b2. O aumento de IgG de ligação ao antígeno e neutralizantes foi reforçado após a segunda dose da vacina (dia 21). No entanto, estas respostas foram mais baixas em pessoas de 65 a 85 anos em comparação com os de 18 a 55 anos. Os GMT neutralizantes medidos sete dias após a segunda dose de 30 µg de BNT162b1 ou BNT162b2 variaram de 1,1 a 1,6 vezes o GMT do painel de soro convalescente em pacientes com 65 a 85 anos e de 2,8 a 3,8 vezes pacientes com 18 a 55 anos. Os eventos sistêmicos em resposta ao BNT162b2 foram mais leves do que aqueles ao BNT162b1 (14).



Autenticado eletronicamente, após conferência com original.

<https://infoleg-autenticidade-assinatura.camara.leg.br/codArquivo/tecn-2382407>

Relatório de Recomendação - CR (0037594784) SEI 25000.171062/2023-21 / pg. 145

6. EVIDÊNCIAS CLÍNICAS

A avaliação das evidências sobre a eficácia e segurança da vacina Pfizer BioNTech para a prevenção de covid-19 em crianças na faixa etária entre seis meses e quatro anos foi realizada em duas etapas: Na primeira, realizou-se busca no *ClinicalTrials.gov* a fim de identificar ensaios clínicos concluídos ou em desenvolvimento para a avaliação da eficácia, segurança e efetividade da vacina. Na segunda, foi realizada busca na base de dados de literatura Medline (via Pubmed). Além das buscas em bases de dados, houve análise da documentação apresentada pelo *U.S. Food and Drug Administration* (FDA) e *Center for Disease Control and Prevention* (CDC).

6.1 Busca no Clinicaltrials

No sítio eletrônico do Clinicaltrials.com foram encontrados 97 registros de estudos quando utilizado BioNTech como intervenção procurada, contudo, ao se aplicar o filtro de idade (nascimento-17anos) esse número caiu para 26. Destes, apenas dois avaliaram crianças entre seis meses e quatro anos:

1. *A Phase 1/2/3 Study to Evaluate the Safety, Tolerability, and Immunogenicity of an RNA Vaccine Candidate Against COVID-19 in Healthy Children and Young Adults.* Estudo aberto, não randomizado, em fase de recrutamento. Expectativa de recrutarem 15.350 participantes entre seis meses e 18 anos. Crianças com menos de cinco anos receberão dose inferior (3mcg) a crianças entre cinco e doze anos (10mcg), ambas três doses (15).
2. *Study to evaluate safety, tolerability and immunogenicity of BNT162b2 in immunocompromised participants ≥ 2 years.* Estudo aberto, braço único, em recrutamento, serão acompanhados (expectativa) 420 participantes (180 crianças) portadores de imunossupressão, seis meses após a quarta dose. Será realizada a pesquisa no Brasil, Alemanha e Estados Unidos. Expectativa de ser finalizado em novembro de 2023 (16).

A fim de identificar resultados publicados dos ensaios clínicos, bem como outros tipos de estudos sobre o uso vacina Pfizer BioNTech na prevenção da covid-19 em crianças, foi formulada a pergunta estruturada de acordo com o acrônimo PICO (população, intervenção, comparador e *outcomes* [desfechos]), conforme apresentado no Quadro 2. Foram incluídos ensaios clínicos randomizados de fase 1/2, 2 ou 3.



Autenticado eletronicamente, após conferência com original.

<https://infoleg-autenticidade-assinatura.camara.leg.br/InfoLeg/Anexo/Teor-2382407>

Relatório de Recomendação - CR (0037594784) SEI 25000.171062/2023-21 / pg. 146

Quadro 1 Acrônimo PICO para pergunta de pesquisa.

População	Crianças na faixa etária entre seis meses e quatro anos.
Intervenção	Vacina Pfizer BioNTech.
Comparador	Não vacinar.
Desfechos	Eficácia – redução de hospitalização e de óbitos; casos de covid-19 sintomáticos confirmados; segurança - eventos adversos.

Pergunta: A vacina Pfizer BioNTech é eficaz e segura para a prevenção da covid-19 em crianças na idade de 6 meses a 5 anos incompletos?

6.2 Busca no Medline

Com base na pergunta PICO estruturada, foi realizada busca na base de dados *Medline* (via *PubMed*). A busca foi realizada em 20 de julho de 2022 e a estratégia de busca está presente no Quadro 3.

Quadro 2 Estratégia de busca no Medline.

Base	Estratégia	Localizados
Medline (via Pubmed)	(((((BNT162 Vaccine) OR (Biontech)) OR (Pfizer) AND (vaccine)) AND (child)) AND Covid Filtro: ensaio clínico randomizado.	19
Total de referências selecionadas:		0

Inicialmente, foram identificados 582 estudos na base eletrônica. Ao aplicarmos o filtro de ensaio clínico randomizado, foi obtido o resultado de 19 estudos, nenhum elegível por não avaliarem a população com a faixa etária de interesse.

6.3 Busca nos documentos do FDA

O FDA possui um documento onde apresenta sua avaliação de uso emergencial da vacina Pfizer BioNTech para crianças a partir de seis meses de idade. Indivíduos com idade entre seis meses e quatro anos estão autorizados a receberem três doses da vacina, 0,2 ml cada, com intervalo de três semanas entre as duas primeiras doses e terceira dose com intervalo mínimo de oito semanas após a segunda dose (17).



Autenticado eletronicamente, após conferência com original.

<https://infoleg-autenticidade-assinatura.camara.leg.br/InfoLeg/Anexo/Teor/2382407>

Relatório de Recomendação CEF (0037594784) SEI 25000.171062/2023-21 / pg. 147

Segundo este documento, dados pós-marketing demonstram riscos aumentados de miocardite e pericardite, particularmente dentro de sete dias após a segunda dose. O risco observado é maior no sexo masculino de 12 a 17 anos de idade. Embora alguns casos exigissem intensivo suporte assistencial, dados disponíveis de acompanhamento de curto prazo sugerem que a maioria obtém resolução dos sintomas com tratamento conservador e não há informação sobre potenciais efeitos a longo prazo.

Reações adversas em participantes de seis a 23 meses de idade após a administração da vacina Pfizer BioNTech incluiu irritabilidade, diminuição do apetite, febre, linfadenopatia, dor/edema/vermelhidão no local da injeção. Em participantes de 2 a 4 anos de idade, reações incluíram fadiga, dor/vermelhidão/edema no local da injeção, febre, dor de cabeça, calafrios, dor muscular, dor nas articulações e linfadenopatia.

Reações alérgicas graves, incluindo anafilaxia, além de erupção cutânea, prurido, urticária, angioedema, diarreia, vômitos, dor em extremidade (braço), e síncope foram relatados após a administração da vacina Pfizer BioNTech. Não há informação sobre a coadministração da vacina Pfizer BioNTech com outras vacinas e a única contraindicada é reação alérgica prévia a algum componente da vacina.

6.4 Busca nos documentos do CDC

O CDC dos Estados Unidos apresentou dados da avaliação de vacinação para prevenção da covid-19 em crianças no dia 17 de junho de 2022 durante o evento ACIP (*Advisory Committee on Immunization practices*) e posteriormente apresentados no seu relatório semanal MMWR (*Morbidity and Mortality Weekly Report*) (18,19). Foram reportados dados de um ensaio clínico randomizado 2:1, versus placebo, da vacina Pfizer BioNTech em crianças com idade entre seis meses e quatro anos realizado nos Estados Unidos. A média de seguimento de 1,3 meses após a terceira dose. Havia um total 606 crianças no grupo intervenção e 280 no grupo placebo entre dois e quatro anos e 386 crianças no grupo intervenção e 184 no grupo placebo entre seis e 23 meses de idade.

Para crianças entre seis meses e quatro anos, a eficácia da vacina contra a infecção sintomática por SARS-CoV-2 foi de 80,3% (13,9% a 96,7%). A confiança na estimativa foi considerada muito baixa pelos membros do CDC, com base no pequeno número de casos de covid-19, três (0,5%) no grupo vacinados e sete (2,5%) no grupo placebo, e pelo tamanho do estudo. O protocolo do estudo especificava a necessidade de um mínimo de 21 casos para avaliação da eficácia.

Ainda para avaliação de eficácia, também foram realizados teste de ponte imunológica (*immunobridging*) a medida da resposta imune para as 3 doses (3 µg cada) da vacina, em crianças sem evidência de infecção anterior por SARS-CoV-2, foi pelo menos tão alta quanto a resposta observada em pessoas de 16 a 25 anos que receberam 2 doses da vacina Pfizer/BioNTech na dosagem acima de 12 anos, com um GMR (razão geométrica média) para título de anticorpo neutralizante de 50% de 1,19 (95% CI = 1,00–1,43) para crianças de 6–23 meses e 1,30 (95% CI = 1,13–1,50) para crianças de 2–4 anos, satisfazendo os critérios de não inferioridade para ambas as faixas etárias.

Neste estudo, em crianças entre seis meses e quatro anos, não foi reportada morte, miocardite ou casos de anafilaxia. Uma criança apresentou febre e dor nas extremidades necessitando de hospitalização considerado como



provavelmente relacionado à vacinação. Os eventos adversos graves ocorreram em 1% dos vacinados e em 1,5% do grupo placebo. Sintomas locais como dor/edema e sintomas sistêmicos como fadiga e irritabilidade foram considerados comuns e a maioria de resolução espontânea em um ou dois dias. Febre após a segunda dose ocorreu em 5,9% dos vacinados e em 5,7% no grupo placebo e, após a terceira dose, 5,8% dos vacinados e 4,9% do grupo placebo.

Ainda há pouca evidência de eventos adversos com a vacinação em crianças. Em relação ao evento adverso de miocardite, citado pelo FDA como um risco mais elevado na população mais jovem, o risco foi considerado baixo pelo CDC, e que não seria motivo para uma recomendação contrária à vacinação. Até o momento, o monitoramento no *Vaccine Safety Datalink*, do CDC, não detectou um risco aumentado de miocardite e pericardite em crianças de 5 a 11 anos. Na idade de 6 meses a 5 anos, até agosto de 2022, quando mais de um milhão de crianças americanas já tinham sido vacinadas com os imunizantes de mRNA da Pfizer/BioNTech e da Moderna, nenhum caso de miocardite havia sido relatado ao sistema de notificação de eventos adversos de vacinas do CDC (VAERS, do inglês *Vaccine Adverse Event Reporting System*) (20). Nenhum caso de miocardite ocorreu entre 7.804 crianças de 6 meses a 5 anos nos ensaios clínicos das vacinas Moderna e Pfizer/BioNTech (19). Na população geral, o CDC reportou 9,8 casos de miocardite a cada um milhão após a primeira dose (0,00098%) e 67 por milhão (0,0067%) após a segunda dose da Pfizer BioNTech. A maioria dos casos foi benigna e autolimitada, mas o impacto a longo prazo é incerto (21,22).

6.5 Qualidade geral das evidências (GRADE)

A avaliação da qualidade da evidência ficou prejudicada por não termos acesso ao estudo randomizado citado pelo CDC. Com base em apenas um estudo, com pequeno número de eventos e amplo intervalo de confiança, a avaliação da qualidade global do corpo da evidência com o sistema *Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation – GRADE*² foi considerada muito baixa para eficácia.

Na avaliação da confiabilidade para o desfecho eventos adversos, o estudo foi considerado com tamanho ($n = 992$) e tempo de seguimento (1,3 meses após a terceira dose) inadequados, com confiabilidade também muito baixa (Quadro 4).

² Schünemann H, Brožek J, Guyatt G, Oxman A, editors. GRADE handbook for grading quality of evidence and strength of recommendations. Updated October 2013. The GRADE Working Group, 2013. Available from guidelinedevelopment.org/handbook.



Autenticado eletronicamente, após conferência com original.

<https://infoleg-autenticidade-assinatura.camara.lei.br/codArquivoTeor=2382407>

Relatório de Recomendação - CR (0037594784) SEI 25000.171062/2023-21 / pg. 149

Quadro 3 Avaliação global da qualidade da evidência de acordo com o sistema GRADE

Avaliação							Impacto	Confiabilidade	Importância
Nº dos estudos	Delineamento do estudo	Risco de viés	Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Outras considerações			
1	ensaio clínico randomizado	grave ^a	não grave	não grave	grave ^b	nenhum	A cada 1.000 crianças vacinadas, haveria uma redução de 25 para 5 casos de covid-19, NNT 50.	⊕○○○ Muito Baixa	Crítico

EFICÁCIA (avaliado com: redução no número de infectados)

1	ensaio clínico randomizado	grave ^a	não grave	não grave	grave ^b	nenhum	A cada 1.000 crianças vacinadas, haveria uma redução de 25 para 5 casos de covid-19, NNT 50.	⊕○○○ Muito Baixa	Crítico
---	----------------------------	--------------------	-----------	-----------	--------------------	--------	--	---------------------	---------

EVENTOS ADVERSOS (avaliado com: Frequência)

1	ensaio clínico randomizado	grave ^a	não grave	não grave	grave ^b	nenhum	Em geral, os eventos adversos foram leves e não houve ocorrência de óbitos, miocardite ou anafilaxia. Um caso de hospitalização relacionado à vacina.	⊕○○○ Muito Baixa	Crítico
---	----------------------------	--------------------	-----------	-----------	--------------------	--------	---	---------------------	---------

a. Não foram descritos o processo de randomização e cegamento.

b. Desfecho avaliado por meio de estudos com tamanho amostral pequeno e curto seguimento, rebaixamento de dois níveis.



Autenticado eletronicamente, após conferência com original.

<https://infolag.autenticidade-assinatura.camara.lei.br/procArquivoTecn/2382407>

Relatório de Recomendação - CR (00375547-84) - SEI 25000.171062/2023-21 / pg. 150

7. EVIDÊNCIAS ECONÔMICAS

A avaliação econômica foi construída no software TreeAge® (23). Um modelo de microssimulação com dados individuais com sete estados de transição foi construído baseado nas informações de idade dos pacientes. Utilizados ciclos diários onde os pacientes podiam permanecer nos estados de transição em que estavam, ou serem encaminhados para outros estados de acordo com probabilidades ou com o tempo médio de permanência naquele estado. A Tabela 1 ilustra os estados de transição do modelo, sua descrição, e os possíveis destinos dos pacientes a partir de cada estado. A apresentação entre parênteses indica que a permanência naquele estado não foi regulada por uma probabilidade diária, mas sim por uma média de dias segundo características de idade do paciente.

Tabela 1 Estados de transição do modelo de custo-efetividade das vacinas para covid-19.

Estados de Transição	Descrição	Encaminhamentos
Suscetível	Pacientes não infectados suscetíveis a infecção pelo covid-19	-Suscetível - Doente - Morte
Doente	Pacientes infectados em acompanhamento ambulatorial	-Doente (dias de permanência) - Recuperado - Enfermaria - Morte
Enfermaria	Pacientes infectados e internados em enfermaria	-Enfermaria (dias de permanência) - Recuperado - CTI -Morte
CTI	Pacientes infectados e internados no CTI	-CTI (dias de permanência) - Alta do CTI - Morte
Alta do CTI	Pacientes com alta do CTI que voltaram para a Enfermaria	-Alta do CTI (dias de permanência) - Recuperado
Recuperado	Pacientes recuperados com possíveis sequelas	- Recuperado -Morte
Morte	Óbito	-Morte

A Figura 1 esquematiza o modelo e suas transições.



Autenticado eletronicamente, após conferência com original.

<https://infolag.autenticidade-assinatura.camara.lei.br/CodeArquivoTeor-2382407>

Relatório de Recomendação - CR (0037594784) - SEI 25000.171062/2023-21 / pg. 151

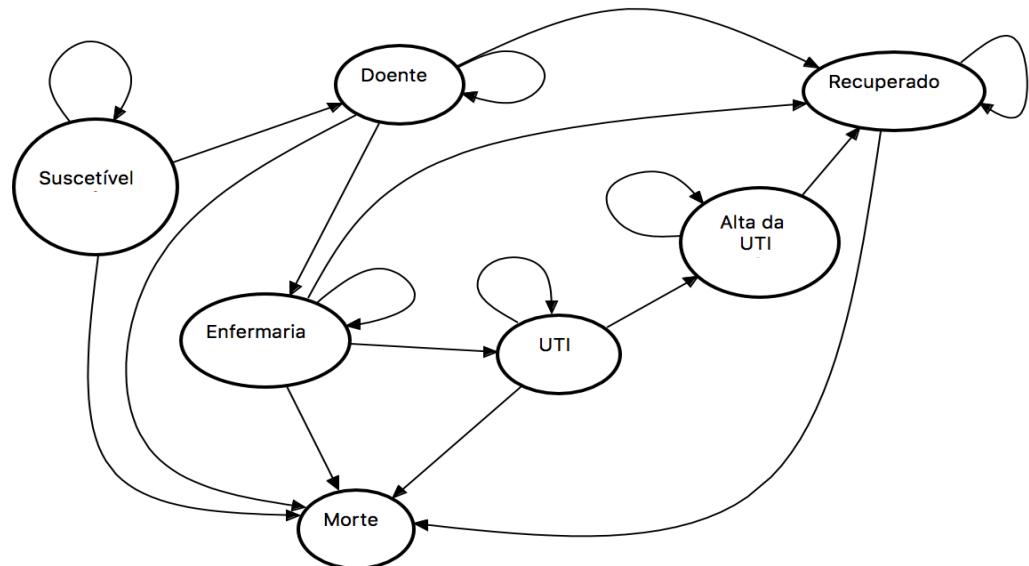


Figura 1 Esquema representativo do modelo utilizado para análise da custo-efetividade da vacinação para covid-19

Duas bases de dados foram utilizadas para extrair dados de probabilidade de transição e tempo de permanência nos estados, a vigilância da Síndrome Gripal (SG) de casos leves a moderados e para os casos graves, a base de dados Vigilância de Síndrome Respiratória Aguda Grave (SRAG) (24).

Foram extraídos parâmetros de distribuições beta para cada idade e inseridos no modelo. Para cada paciente que entra na simulação, é sorteado uma idade. O horizonte temporal foi *lifetime*, considerando o valor médio de 73 anos. Os dados inseridos no modelo correspondem ao ano de 2021 da pandemia.

Não foi construído um modelo SIR clássico, pois não há dados publicados sobre a vacina impedir a transmissibilidade do vírus, já que nos estudos foram analisados apenas os desfechos de eficácia para covid-19 sintomática, ou hospitalizações ou morte. Consequentemente, no modelo construído, o número de pessoas infectadas não influencia a probabilidade de outros se infectarem.

7.1 Determinação da população suscetível

A partir das projeções da população do Brasil por sexo e idade do IBGE (25).

7.2 Determinação do risco de contrair covid-19

A partir das tabelas contendo os casos de covid-19, foi obtido o risco de se infectar por idade, através da razão entre o número de casos confirmados e de indivíduos pertencentes à população em cada idade. Foram geradas tabelas com parâmetros de distribuição beta, estratificado por idade, para serem utilizadas na microssimulação (26).



Autenticado eletronicamente, após conferência com original.

<https://infoleg-autenticidade-assinatura.camara.leg.br/codArquivo/Tecm-2382407>

Relatório de Recomendação - CR (00375547-84) SEI 25000.171062/2023-21 / pg. 152

7.3 Determinação do risco de morte

A partir dos dados preliminares do SIM de 2019 foi construída uma tabela com o número de mortes por idade (27). A razão entre as células desta tabela com as células da tabela do IBGE de frequência absoluta da população correspondente foi utilizada como estimativa do risco de morte geral por idade no ano de 2019. A escolha do ano de 2019 foi devido a este ser o último ano com informação completa sobre mortalidade e sem a ocorrência de mortes por covid-19, possibilitando a estimativa da mortalidade geral da população sem a doença.

O risco de morte dos pacientes em acompanhamento ambulatorial foi estimado pela razão entre o número de casos que morreram durante o curso da doença, e os casos totais da mesma base. O risco de morte dos pacientes internados em enfermaria ou CTI foi estimado pela razão entre o número de casos existentes que morreram durante o curso da doença e os casos totais da mesma base. Todos os valores foram estratificados por idade.

7.4 Determinação do risco de internação

O risco de internação em enfermaria foi estimado pela razão entre o número de casos existentes na base SG e o de casos totais (bases SG e SRAG). Seguindo a mesma lógica, o risco de internação em CTI foi estimado pela razão entre o número de casos existentes na base SRAG que foram internados em CTI durante o curso da doença e os casos internados em enfermaria da mesma base.

7.5 População

Foram simulados pacientes na faixa etária de interesse, considerados indivíduos suscetíveis à infecção por covid-19.

7.6 Perspectiva

Foi adotada a perspectiva do Sistema Único de Saúde.

7.7 Horizonte temporal

Adotado o horizonte temporal de 73 anos, expectativa de vida média do brasileiro, com taxa de desconto anual para custos e benefícios de 5%.

7.8 Comparador

A coorte de pacientes vacinados na faixa etária de interesse foi comparada a outra sem vacinação na mesma faixa etária, conforme cenário atual.

7.9 Custos



Todos os custos baseados na tabela SIGTAP foram ajustados (multiplicados) por um fator de correção (2,8) pois os valores da tabela SIGTAP apresentam a limitação de expressar apenas os custos federais (28).

1. Custo da consulta médica

O custo da consulta médica foi baseado no valor SIGTAP (R\$ 10,00), multiplicado pelo fator de correção (2,8), totalizando R\$ 28,00. Para os casos leves/moderados, sem necessidade de internação, foi adotado como pressuposto que cada paciente faria apenas uma consulta médica e que não seria prescrito tratamento específico para covid-19.

2. Custo do teste diagnóstico

O custo do teste para covid-19 foi estimado pelo BPS, com base em uma compra identificada de 500 reagentes realizada em 30 de outubro de 2020 pelo Fundo Municipal de Saúde. O custo do teste foi estimado em R\$ 130,00 (26).

3. Custos das diárias

O custo das diárias foi diferenciado entre diárias em enfermaria e diárias em CTI. O custo das diárias em enfermaria foi baseado no valor SIGTAP código 03.03.01.022-3 (R\$ 1.500,00). O custo das diárias em CTI foi baseado no valor SIGTAP código 08.02.01.029-6 (R\$ 1.600,00). Ambos os valores foram multiplicados pelo fator de correção (2,8) e pela média de tempo de internação.

4. Custos dos exames laboratoriais

Os custos dos exames laboratoriais foram diferenciados em custos dos exames quando internado na enfermaria ou no CTI. Os custos dos exames foram baseados no SIGTAP, multiplicado pelo fator de correção (2,8) e considerando uma estimativa do número médio de exames realizados em cada tipo de internação. Para a frequência de exames realizados, foi sorteado um valor aleatório entre zero e 1 com uma distribuição uniforme multiplicado pelo tempo de internação (Tabela 2).

Tabela 2 Estimativa dos custos dos exames laboratoriais em pacientes internados na enfermaria e no CTI.

Exames laboratoriais	SIGTAP (R\$)	Enfermaria	CTI
Albumina	8,12	Tempo_internação em enfermaria* aleatório()	Tempo_internação em CTI* aleatório()
ALT (TGP)	2,01	Tempo_internação em enfermaria* aleatório()	Tempo_internação em CTI* aleatório()
AST (TGO)	2,01	Tempo_internação em enfermaria* aleatório()	Tempo_internação em CTI* aleatório()
Cálcio	1,85	Tempo_internação em enfermaria* aleatório()	Tempo_internação em CTI* aleatório()
CK-MB	4,12	Tempo_internação em enfermaria* aleatório()	Tempo_internação em CTI* aleatório()
Creatinina	1,85	Tempo_internação em enfermaria* aleatório()	Tempo_internação em CTI* aleatório()
LDH	3,68	Tempo_internação em enfermaria* aleatório()	Tempo_internação em CTI* aleatório()
Ferritina	15,59	Tempo_internação em enfermaria* aleatório()	Tempo_internação em CTI* aleatório()
Gama-gt	3,51	Tempo_internação em enfermaria* aleatório()	Tempo_internação em CTI* aleatório()
Gasometria	15,65	NA	Tempo_internação em CTI* aleatório()
Glicemia	1,85	Tempo_internação em enfermaria* aleatório()	Tempo_internação em CTI* aleatório()
Hemocultura	11,49	Tempo_internação em enfermaria* aleatório()	Tempo_internação em CTI* aleatório()
Hemograma	4,11	Tempo_internação em enfermaria* aleatório()	Tempo_internação em CTI* aleatório()
Magnésio	2,01	Tempo_internação em enfermaria* aleatório()	Tempo_internação em CTI* aleatório()
Potássio	1,85	Tempo_internação em enfermaria* aleatório()	Tempo_internação em CTI* aleatório()
PRO-BNP	27	Tempo_internação em enfermaria* aleatório()	Tempo_internação em CTI* aleatório()

2382407



Autenticado eletronicamente, após conferência com original.

<https://infoleg-autenticidade-assinatura.camara.leg.br/codArquivo?cod=2382407>

Relatório de Recomendação - CR (0057554784) SEI 25000.171062/2023-21 / pg. 154

Exames laboratoriais	SIGTAP (R\$)	Enfermaria	CTI
Proteína C-reativa	2,83	Tempo_internação em enfermaria* aleatório()	Tempo_internação em CTI* aleatório()
Sódio	1,85	Tempo_internação em enfermaria* aleatório()	Tempo_internação em CTI* aleatório()
Troponina	9	Tempo_internação em enfermaria* aleatório()	Tempo_internação em CTI* aleatório()
Ureia	1,85	Tempo_internação em enfermaria* aleatório()	Tempo_internação em CTI* aleatório()

5. Custos dos exames de imagem

Os custos dos exames de imagem foram diferenciados em custos dos exames quando internado na enfermaria ou no CTI. Os custos dos exames foram baseados no SIGTAP, multiplicado pelo fator de correção (2,8) e considerando uma estimativa também aleatória do número médio de exames realizados em cada tipo de internação (Tabela 3).

Tabela 3 Custos estimados com exames de imagem em CTI e em enfermaria

Procedimento	Valor (R\$)	N_ex_Enf	N_ex_CTI
Tomografia de tórax	136,41	Tempo_internação em enfermaria* aleatório()	Tempo_internação em CTI* aleatório()
Ecocardiograma	39,94	Tempo_internação em enfermaria* aleatório()	Tempo_internação em CTI* aleatório()
Raio-X tórax	9,50	Tempo_internação em enfermaria* aleatório()	Tempo_internação em CTI* aleatório()
Eletrocardiograma	5,15	Tempo_internação em enfermaria* aleatório()	Tempo_internação em CTI* aleatório()

N_ex_CTI: número de exames realizados por cada paciente durante uma internação em CTI por covid-19; N_ex_Enf: número de exames realizados por cada paciente durante uma internação em enfermaria por covid-19.

6. Custos da vacinação

Os custos para a vacinação foram estimados com base em:

- Preço (baseado em compras realizadas pelo Governo Federal) e número de dose de cada vacina;
- Custos estimados da agulha e seringa;
- Estimativa de desperdício de vacinas; e
- Cotação do dólar.

Adotado o pressuposto que toda a população que se vacinasse faria o esquema completo de vacinação de acordo com o tipo de vacina, sendo duas doses para a CoronaVac e três doses para a Pfizer BioNTech.

O preço por dose da vacina da Pfizer BioNTech adotado foi U\$ 12,50. A seringa e agulha tiveram seu custo estimado com base em dados publicados no lançamento do plano de vacinação, quando foi estimado um gasto de R\$ 62 milhões na aquisição de 300 milhões de seringas e agulhas. O custo por dose foi calculado em R\$ 0,21, com variação entre o melhor e pior cenários respectivamente entre R\$ 0,17 e R\$ 0,25. O desperdício foi estimado em 5% das doses de acordo



Autenticado eletronicamente, após conferência com original.

<https://infoleg-autenticidade-assinatura.camara.leg.br/codArquivo/Tecn/2382407>

Relatório de Recomendação - CR (0057594784) - SEI 25000.171062/2023-21 / pg. 155

com o plano de vacinação, valor adotado no cenário intermediário. Foram testados os valores entre 0% e 10%, respectivamente no melhor e pior cenários. O custo da vacinação é apresentado na Tabela 4.

Tabela 4 Custo da vacinação incluindo preço da vacina, seringa, agulha, total de doses, desperdício e conversão da moeda no cenário intermediário

Vacina	Preço da dose	Cotação do dólar	Custo seringa e agulha	Número de doses	Desperdício	Custo total vacinação (R\$)
Pfizer BioNTech	U\$ 12,50	R\$ 5,18	R\$ 0,21	3	5%	R\$ 204,61

7.10 Desfecho

A efetividade no modelo foi medida em anos de vida salvos. Como se trata de população infantil, o uso de estimativas de qualidade de vida para essa população é limitado pela falta de informação disponível na literatura. Assim, optou-se pelo uso do desfecho finalístico anos de vida salvos.

7.11 Eficácia

Os dados de eficácia das vacinas devem ser considerados com cautela, devido à grande incerteza em seus valores. Os dados de eficácia das vacinas foram obtidos em estudos ainda não publicados. Os seguintes riscos relativos (RR) ao adoecimento foram inseridos no modelo: RR de adoecimento = 1,097 e RR de internação/morte = 0,033. Um conjunto de coortes prospectivas realizadas nos EUA com profissionais da saúde e profissionais da linha de frente exibiu redução na transmissibilidade da covid-19 devido a imunização pela vacina da Pfizer/BioNTech. A análise entre os 3950 participantes observados indicou prevenção de infecção de 90% (95% IC = 68-97) para indivíduos com imunização completa e de 80% (95% IC = 59%-90%) para indivíduos com imunização parcial (29).

7.12 Resultados da análise de custo-efetividade

Foram simulados 100.000 pacientes em Monte Carlo de primeira ordem que produziu estimativas médias de custo e efetividade para as coortes com e sem vacina. O custo incremental médio, do uso da vacina Pfizer BioNTech é de R\$112,01 por paciente, traduzidos em uma efetividade incremental de 0,03 anos de vida. A razão de custo-efetividade incremental (RCEI) foi de R\$3.092,43/ano de vida salvo. A Tabela 5 resume esses resultados.

Tabela 5 Razão de custo-efetividade incremental com a vacina Pfizer BioNTech

Tecnologia	Custo do tratamento (R\$)	AVG	Custo incremental (R\$)	Efetividade incremental	RCEI (R\$/AVG)
Sem Vacina	23,13	72,94			
Pfizer/BioNTech	139,15	72,98	112,01	0,03	3.092,43



8. ANÁLISE DE IMPACTO ORÇAMENTÁRIO

A análise de impacto orçamentário (AIO) foi elaborada no intuito de comparar os cenários sem vacinação (atual) e com vacinação (alternativo), para crianças de seis meses a quatro anos.

A AIO é uma estimativa realizada para os próximos cinco anos, conforme orientação do Ministério da Saúde. Destaca-se a incerteza em relação a estimativa do número de casos de covid-19 para os próximos cinco anos e consequentemente a incerteza nas estimativas desta AIO.

Dada a incerteza da imunidade a longo prazo, adotou-se como pressuposto que a revacinação seria anual e que tanto os vacinados quanto os infectados retornariam ao grupo de susceptíveis no ano seguinte da análise.

Optou-se por estimar o impacto orçamentário da incorporação da vacina Pfizer BioNTech junto com a vacina Coronavac®, sendo considerado para o *Market share*, que 50% da população iria recusar-se a ser vacinada e que dentre os 50% de vacinados, metade receberia Pfizer BioNTech e metade Coronavac®.

Nos vacinados, foi aplicada uma redução de risco para infecção observada em estudos ainda não publicados. Para a Coronavac®, os dados utilizados foram de um estudo multicêntrico ainda em andamento que avalia sua eficácia em crianças de seis meses a 17 anos, e foi apresentado na Anvisa como material para aprovação da vacina (31,32).

contudo, o intervalo de confiança apresentado era muito grande, e por isso foi realizado um cálculo com mil simulações de Monte Carlo, como se o estudo já estivesse com dez mil indivíduos avaliados na amostra gerando assim um IC mais estreito para utilização no modelo (IC 21% - 30%). Para a eficácia contra a internação, os dados foram obtidos no mesmo estudo, mas para a população entre seis meses e 17 anos, com resultado de 75,22% (dados disponíveis na internet na apresentação do material para aprovação na Anvisa) (32). O intervalo de confiança foi calculado da mesma forma que para a eficácia contra casos confirmados (IC 64,7% a 84,9%).

No caso da vacina Pfizer BioNTech, os dados de eficácia contra a infecção foram obtidos de um estudo de segurança, eficácia e imunogenicidade da vacina para crianças de seis meses a cinco anos incompletos, apresentados pelo Comitê Consultivo sobre Práticas de Imunização do CDC (18). A eficácia da vacina da Pfizer/BioNTech, após três doses, foi de 80,3% (IC 13,9% - 96,7%). A eficácia utilizada contra internação foi obtida do estudo de Thomas et al (2021) que avaliava

2382407



Autenticado eletronicamente, após conferência com original.

<https://infoleg-autenticidade-assinatura.camara.leg.br/codArquivo/teor-2382407>

Relatório de Recomendação CRI (0057554784) SEI 25000.171062/2023-21 / pg. 157

a eficácia e segurança da vacina em pacientes acima de 12 anos de idade, pois não foi identificada evidência na faixa etária de seis meses a quatro anos. A estimativa encontrada foi de 96,7% (IC 80,3% a 99,9%) (33).

Os custos foram os mesmos apresentados no modelo de custo-efetividade.

A estrutura básica do modelo para AIO está representada na figura 2. A AIO foi construída em Excel® e a planilha disponibilizada junto com este documento.

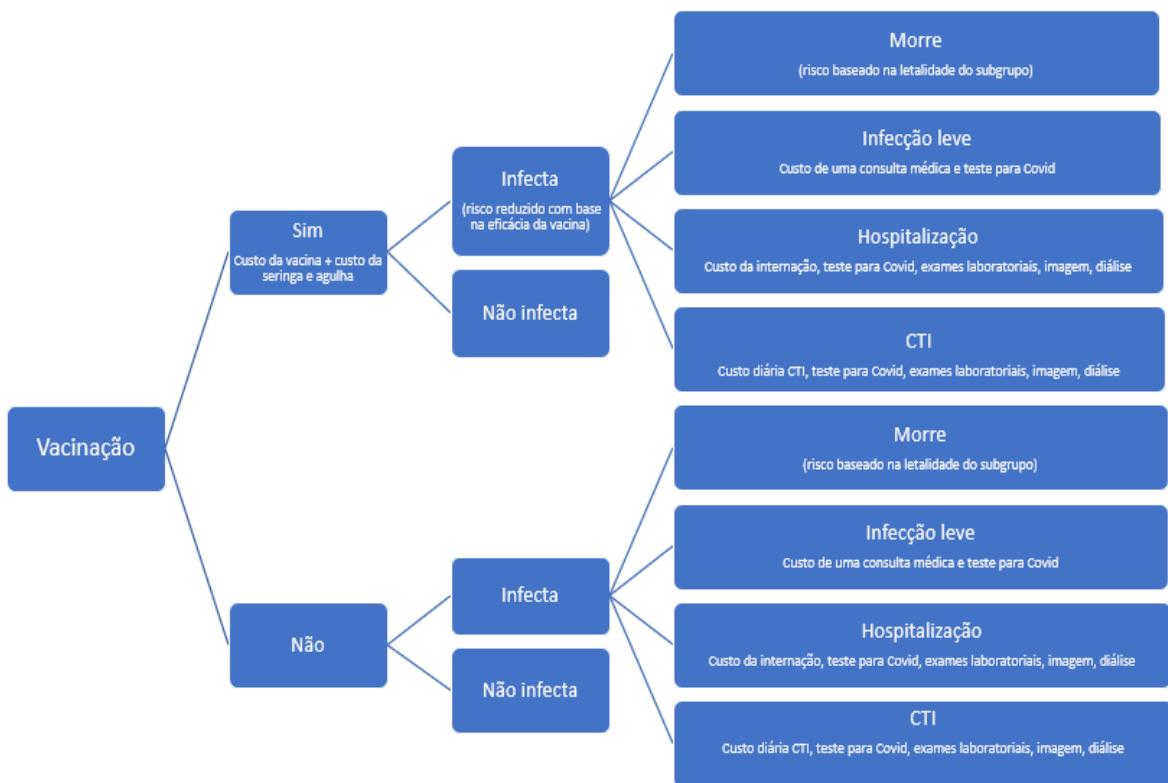


Figura 2 Estrutura do modelo de impacto orçamentário para as vacinas em crianças de seis meses a quatro anos.

8.1 População

A população estimada para a AIO foi baseada no número total de crianças de seis meses a quatro anos de acordo com a tabela do IBGE (34).

A Tabela 6 apresenta os números estimados para a vacinação utilizados na AIO.



Autenticado eletronicamente, após conferência com original.

<https://infoleg-autenticidade-assinatura.camara.leg.br/?codArquivoTeor=2382407>

Tabela 6 Estimativa do número de crianças a serem vacinadas no Brasil

Faixa etária/ano	Ano 1	Ano 2	Ano 3	Ano 4	Ano 5
6 meses a 1 ano	1.456.906	1.445.236	1.432.623	1.419.226	1.405.343
1 a 2 anos	2.913.811	2.890.471	2.865.247	2.838.451	2.810.685
2 a 3 anos	2.913.811	2.890.471	2.865.247	2.838.451	2.810.685
3 a 4 anos	2.913.811	2.890.471	2.865.247	2.838.451	2.810.685
4 a 5 anos	2.913.811	2.890.471	2.865.247	2.838.451	2.810.685

O risco de infecção (Tabela 7) foi estimado com base na relação entre o número de casos de covid-19 (base SG) e o número de susceptíveis (base IBGE por faixa etária).

Tabela 7 Risco estimado médio anual de infecção por covid-19 e por faixa etária

Faixa etária	Risco
6 meses a 1 ano	0,0120908
1 a 2 anos	0,0171166
2 a 3 anos	0,0160702
3 a 4 anos	0,0142623
4 a 5 anos	0,0133945

O número de casos de covid-19 (Tabela 8) foi estimado de acordo com o risco de infecção (Tabela 7) e número de susceptíveis (Tabela 6).

Tabela 8 Número estimado de casos de covid-19 no cenário atual (sem vacinação)

Faixa etária/ano	Ano 1	Ano 2	Ano 3	Ano 4	Ano 5
6 meses a 1 ano	17.615	17.474	17.322	17.160	16.992
1 a 2 anos	49.875	49.475	49.043	48.585	48.109
2 a 3 anos	46.826	46.450	46.045	45.615	45.168
3 a 4 anos	41.558	41.225	40.865	40.483	40.087
4 a 5 anos	39.029	38.717	38.379	38.020	37.648

O número de casos de covid-19 no grupo vacinados considerou a redução de risco de contaminação na população vacinada. Para a vacina Pfizer BioNTech a redução de risco foi de 80,30% (13,90% a 96,70%)

O número estimado de casos de covid-19 no cenário com vacinação é apresentado na Tabela 9.



Autenticado eletronicamente, após conferência com original.

<https://infoleg-autenticidade-assinatura.camara.leg.br/codArquivo?cod=2382407>

Relatório de Recomendação - CR (00375547-84) SEI 25000.171062/2023-21 / pg. 159

Tabela 9 Número estimado de casos de covid-19 no cenário alternativo (com vacinação de 50% da população, 50% com Pfizer BioNTech e 50% com Coronavac® a partir de 3 anos)

Faixa etária/ano	Ano 1	Ano 2	Ano 3	Ano 4	Ano 5
6 meses a 1 ano	10.543	10.458	10.367	10.270	10.170
1 a 2 anos	29.850	29.611	29.352	29.078	28.793
2 a 3 anos	28.025	27.801	27.558	27.300	27.033
3 a 4 anos	30.696	30.451	30.185	29.903	29.610
4 a 5 anos	28.829	28.598	28.348	28.083	27.809

Dentre os casos de covid-19, o risco de internação hospitalar (Tabela 10) foi estimado com base na relação entre o número de casos de covid-19 com internação hospitalar (base SRAG) e o número de casos de covid-19 (base SG por faixa etária).

Tabela 10 Risco de internação hospitalar por covid-19 dado que infectou por covid-19, de acordo com a faixa etária

Faixa etária	Risco
6 meses a 1 ano	14,83%
1 a 2 anos	4,70%
2 a 3 anos	2,98%
3 a 4 anos	2,54%
4 a 5 anos	2,10%

O número de casos de covid-19 (Tabela 11) com internação hospitalar foi estimado de acordo com o risco de internação (Tabela 10) em relação ao número de casos (Tabela 9).

Tabela 11 Número estimado de casos de internação hospitalar por covid-19 no cenário atual (sem vacinação)

Faixa etária/ano	Ano 1	Ano 2	Ano 3	Ano 4	Ano 5
6 meses a 1 ano	2.612	2.591	2.568	2.544	2.519
1 a 2 anos	2.343	2.324	2.304	2.282	2.260
2 a 3 anos	1.396	1.385	1.373	1.360	1.347
3 a 4 anos	1.054	1.046	1.037	1.027	1.017
4 a 5 anos	821	814	807	799	792

O número de casos de covid-19 com internação hospitalar no grupo vacinados considerou a redução de risco de internação na população vacinada. Para a vacina Pfizer BioNTech a redução de risco foi de 96,70% (80,30% a 99,90%) e para a vacina Coronavac® 75,22% (64,70% a 84,90%). O número estimado de casos de covid-19 com internação hospitalar no cenário com vacinação é apresentado na Tabela 12.



Autenticado eletronicamente, após conferência com original.

<https://infoleg-autenticidade-assinatura.camara.leg.br/codArquivo/Tecor-2382407>

Relatório de Recomendação - CR (0057554784) - SEI 25000.171062/2023-21 / pg. 160

Tabela 12 Número estimado de casos de internação hospitalar por covid-19 no cenário alternativo (com vacinação de 50% da população, 50% com Pfizer BioNTech e 50% com Coronavac® a partir de 3 anos)

Faixa etária/ano	Ano 1	Ano 2	Ano 3	Ano 4	Ano 5
6 meses a 1 ano	1.314	1.304	1.292	1.280	1.268
1 a 2 anos	1.179	1.170	1.159	1.148	1.137
2 a 3 anos	703	697	691	685	678
3 a 4 anos	578	574	569	563	558
4 a 5 anos	450	447	443	438	434

Dentre os casos de covid-19 com internação hospitalar, o risco de internação em terapia intensiva (Tabela 13) foi estimado com base na relação entre o número de casos de internação em terapia intensiva (base SRAG) e o número de casos de covid-19 com internação hospitalar (base SRAG).

Tabela 13 Risco de internação hospitalar em terapia intensiva por covid-19 dado que infectou e internou por covid-19, de acordo com a faixa etária

Faixa etária	Risco
6 meses a 1 ano	95,64%
1 a 2 anos	95,97%
2 a 3 anos	95,12%
3 a 4 anos	95,46%
4 a 5 anos	95,03%

O número de casos de covid-19 (Tabela 14) com internação hospitalar em terapia intensiva foi estimado de acordo com o risco de internação em terapia intensiva (Tabela 13) em relação ao número de casos internados (Tabela 12).

Tabela 14 Número estimado de casos de internação hospitalar em terapia intensiva por covid-19 no cenário atual (sem vacinação)

Faixa etária/ano	Ano 1	Ano 2	Ano 3	Ano 4	Ano 5
6 meses a 1 ano	2.498	2.478	2.456	2.433	2.409
1 a 2 anos	2.248	2.230	2.211	2.190	2.169
2 a 3 anos	1.328	1.318	1.306	1.294	1.281
3 a 4 anos	1.006	998	989	980	971
4 a 5 anos	780	774	767	760	752

O número de casos de covid-19 com internação hospitalar em terapia intensiva no grupo vacinados considerou o mesmo risco basal do grupo de não vacinados. O número estimado de casos de covid-19 com internação hospitalar em terapia intensiva no cenário com vacinação é apresentado na Tabela 15.



Autenticado eletronicamente, após conferência com original.

<https://infoleg-autenticidade-assinatura.camara.lei.br/InfoAssinaturaTecnic/2382407>

Relatório de Recomendações CEF (00375947-84) - SEI 25000.171062/2023-21 / pg. 161

Tabela 15 Número estimado de casos de internação hospitalar em terapia intensiva por covid-19 no cenário alternativo (com vacinação de 50% da população, 50% com Pfizer BioNTech e 50% com Coronavac® a partir de 3 anos)

Faixa etária/ano	Ano 1	Ano 2	Ano 3	Ano 4	Ano 5
6 meses a 1 ano	1.257	1.247	1.236	1.224	1.212
1 a 2 anos	1.131	1.122	1.113	1.102	1.091
2 a 3 anos	668	663	657	651	645
3 a 4 anos	552	548	543	538	532
4 a 5 anos	428	424	421	417	413

O total de internados em enfermaria no cenário atual (Tabela 16) e alternativo (Tabela 17) foi estimado pela diferença no número de internados e internados em terapia intensiva. O número de casos leves de covid-19 no cenário atual (Tabela 18) e alternativo (Tabela 19) foi estimado pela diferença entre o número de contaminados e o número de internados.

Tabela 16 Número estimado de casos de internação hospitalar em enfermaria por covid-19 no cenário atual (sem vacinação)

Faixa etária/ano	Ano 1	Ano 2	Ano 3	Ano 4	Ano 5
6 meses a 1 ano	114	113	112	111	110
1 a 2 anos	94	94	93	92	91
2 a 3 anos	68	68	67	66	66
3 a 4 anos	48	47	47	47	46
4 a 5 anos	41	40	40	40	39

Tabela 17 Número estimado de casos de internação hospitalar em enfermaria por covid-19 no cenário alternativo (com vacinação de 50% da população, 50% com Pfizer BioNTech e 50% com Coronavac® a partir de 3 anos)

Faixa etária/ano	Ano 1	Ano 2	Ano 3	Ano 4	Ano 5
6 meses a 1 ano	57	57	56	56	55
1 a 2 anos	48	47	47	46	46
2 a 3 anos	34	34	34	33	33
3 a 4 anos	26	26	26	26	25
4 a 5 anos	22	22	22	22	22

Tabela 18 Número estimado de casos leves de covid-19 no cenário atual (sem vacinação)

Faixa etária/ano	Ano 1	Ano 2	Ano 3	Ano 4	Ano 5
6 meses a 1 ano	15.004	14.883	14.754	14.616	14.473
1 a 2 anos	47.532	47.151	46.740	46.303	45.850
2 a 3 anos	45.429	45.065	44.672	44.254	43.821
3 a 4 anos	40.503	40.179	39.828	39.456	39.070
4 a 5 anos	38.209	37.903	37.572	37.220	36.856



Autenticado eletronicamente, após conferência com original.



<https://infoleg-autenticidade-assinatura.camara.leg.br/InfoLeg/Anexo/70007382407>

Relatório de Recomendações - CR (0007394784) - SEI 25000.171062/2023-21 / pg. 162

Tabela 19 Número estimado de casos leves de covid-19 no cenário alternativo (com vacinação de 50% da população, 50% com Pfizer BioNTech e 50% com Coronavac® a partir de 3 anos)

Faixa etária/ano	Ano 1	Ano 2	Ano 3	Ano 4	Ano 5
6 meses a 1 ano	9.228	9.154	9.075	8.990	8.902
1 a 2 anos	28.671	28.441	28.193	27.929	27.656
2 a 3 anos	27.322	27.104	26.867	26.616	26.355
3 a 4 anos	30.118	29.877	29.616	29.339	29.052
4 a 5 anos	28.379	28.151	27.906	27.645	27.374

Considerando os custos dos casos leves, internação em enfermaria e em terapia intensiva, o impacto orçamentário foi estimado para o cenário atual (Tabela 20) e para o cenário alternativo (Tabela 21).

Tabela 20 Custos estimados do impacto orçamentário no cenário atual

Faixa etária/ano	Ano 1 (R\$)	Ano 2 (R\$)	Ano 3 (R\$)	Ano 4 (R\$)	Ano 5 (R\$)
6 meses a 1 ano	94.935.564	94.175.118	93.353.282	92.480.249	91.575.598
1 a 2 anos	90.760.441	90.033.438	89.247.745	88.413.106	87.548.241
2 a 3 anos	56.466.231	56.013.929	55.525.114	55.005.847	54.467.774
3 a 4 anos	43.708.400	43.358.290	42.979.917	42.577.971	42.161.470
4 a 5 anos	34.980.669	34.700.469	34.397.649	34.075.965	33.742.630

Tabela 21 Custos estimados do impacto orçamentário no cenário alternativo

Faixa etária/ano	Ano 1 (R\$)	Ano 2 (R\$)	Ano 3 (R\$)	Ano 4 (R\$)	Ano 5 (R\$)
6 meses a 1 ano	197.092.735	195.513.997	193.807.810	191.995.332	190.117.216
1 a 2 anos	344.528.353	341.768.637	338.786.133	335.617.827	332.334.782
2 a 3 anos	327.223.890	324.602.785	321.770.082	318.760.909	315.642.759
3 a 4 anos	230.259.821	228.415.410	226.422.103	224.304.619	222.110.450
4 a 5 anos	225.396.211	223.590.759	221.639.555	219.566.796	217.418.973

Estimado um custo incremental em cinco anos em torno de cinco bilhões de reais (Tabela 22).

Tabela 22 Impacto orçamentário da incorporação da vacina Pfizer BioNTech em milhões de reais

Faixa etária/ano	Ano 1 (R\$)	Ano 2 (R\$)	Ano 3 (R\$)	Ano 4 (R\$)	Ano 5 (R\$)	Total
6 meses a 1 ano	102	101	100	100	99	502
1 a 2 anos	254	252	250	247	245	1.247
2 a 3 anos	271	269	266	264	261	1.331
3 a 4 anos	187	185	183	182	180	917
4 a 5 anos	190	189	187	185	184	936
Total	1.004	996	987	978	968	4.932



Autenticado eletronicamente, após conferência com original.



<https://infoleg-autenticidade-assinatura.camara.leg.br/DocAnexo/7007382407> SEI 25000.171062/2023-21 / pg. 163

A estimativa do impacto orçamentário foi avaliada em análises de sensibilidade determinística e probabilística.

Os parâmetros foram variados de acordo com a Tabela 23. O custo da vacinação por criança da vacina Pfizer BioNTech foi a variável com maior impacto na estimativa de orçamentária, seguida pelo câmbio do dólar e percentual de desperdício de vacinas (Figura 3). O resultado das análises probabilísticas é sintetizado na figura de boxplot (Figura 4).

Tabela 23 Parâmetros utilizados na análise probabilística do impacto orçamentário.

Descrição do parâmetro	Cenários			Distribuição
	Cenário intermediário	Pior Cenário	Melhor Cenário	
Eficácia para redução de infecção com Pfizer BioNTech	0,80	0,14	0,97	Beta
Eficácia para redução de internação com Pfizer BioNTech	0,97	0,80	1,00	Beta
Eficácia para redução de infecção com Coronavac	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	Beta
Eficácia para redução de internação com Coronavac	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	Beta
Câmbio	5,18	5,75	4,59	Gamma
Custo da seringa e agulha	0,21	0,25	0,17	Gamma
Desperdício de vacinas	5,00%	10,00%	0,00%	Uniforme
Vacinação (valor por criança) Pfizer BioNTech (R\$)	204,61	245,54	163,69	Gamma
Vacinação (valor por criança) Coronavac (R\$)	76,85	92,22	61,48	Gamma
Fator de correção da tabela SIGTAP	2,80	1,00	3,00	Uniforme
Custo exames laboratoriais em enfermaria (R\$)	193,82	155,05	232,58	Gamma
Custo exames laboratoriais em CTI (R\$)	480,64	384,51	576,76	Gamma
Custo exames de imagem na enfermaria (R\$)	149,38	119,50	179,26	Gamma
Custo exames de imagem no CTI (R\$)	686,29	549,03	823,55	Gamma
Custo da consulta médica (R\$)	28,00	22,40	33,60	Gamma
Custo do teste de covid (R\$)	130,00	104,00	156,00	Gamma
Custo da infecção leve (R\$)	158,00	126,40	189,60	Gamma
Custo tratamento covid-19 (R\$)	8.209,21	6.567,37	9.851,06	Gamma
Custo da internação em enfermaria (R\$)	7.809,06	6.247,25	9.370,88	Gamma
Custo da internação em CTI (R\$)	36.664,88	29.331,91	43.997,86	Gamma



Autenticado eletronicamente, após conferência com original.

<https://infoleg-autenticidade-assinatura.camara.leg.br/InfoAssinaturaTec/2382407>

Relatório de Recomendação - CR (0037554784) - SEI 25000.171062/2023-21 / pg. 164

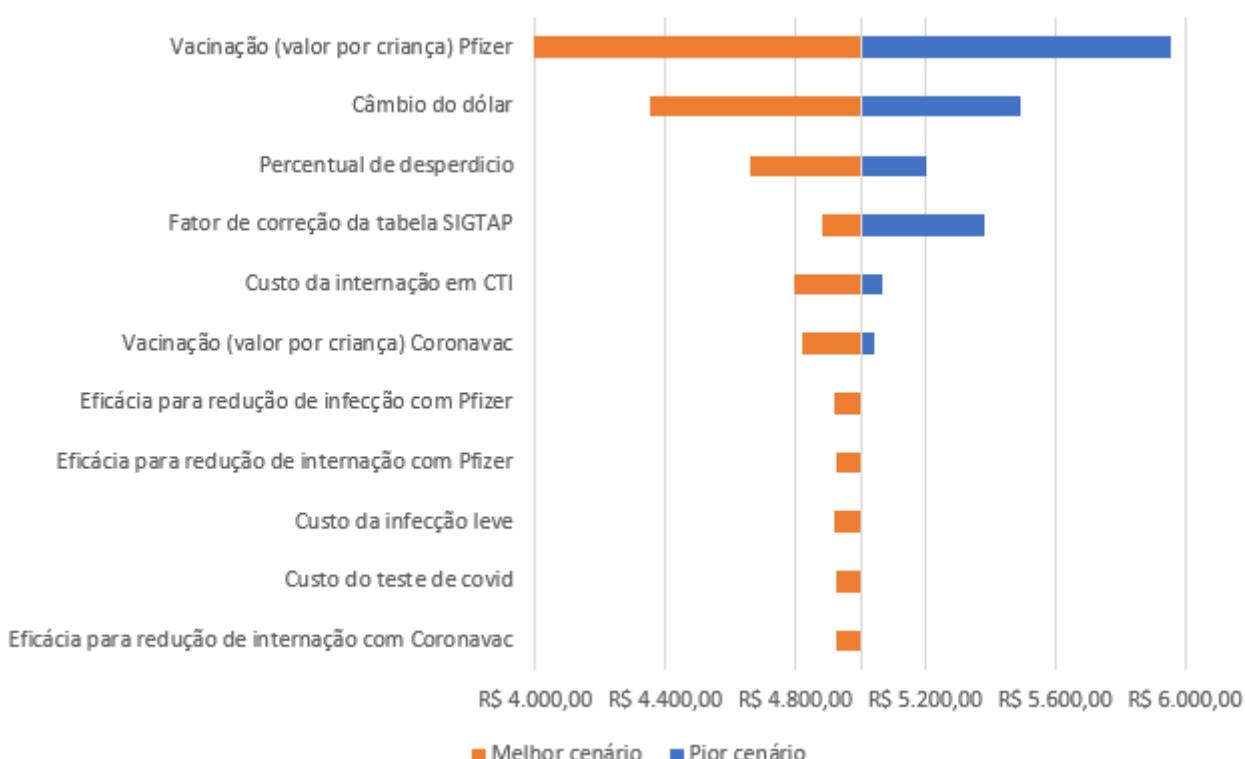


Figura 3 Diagrama de tornado com os parâmetros mais relevantes na análise univariada do modelo da vacina Pfizer BioNTech, valor por milhão de reais.

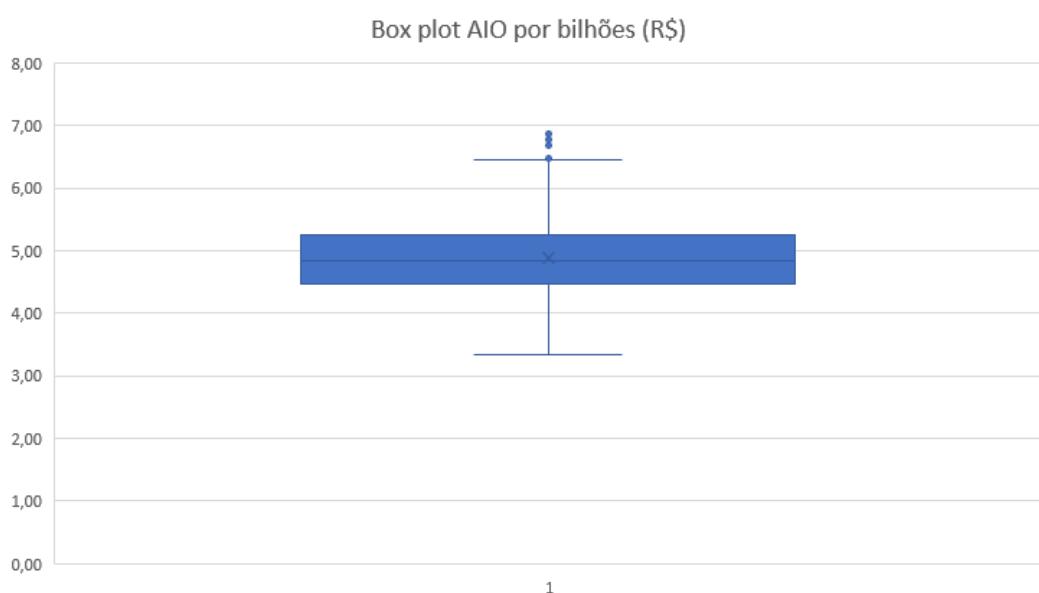


Figura 4 Box plot AIO em cinco anos da vacina Pfizer BioNTech para crianças entre seis meses e quatro anos, comparação entre o cenário atual, sem vacinação e um cenário alternativo, com vacinação de 50% da população, 50% com Pfizer BioNTech e 50% com Coronavac® a partir de 3 anos).



Autenticado eletronicamente, após conferência com original.

<https://infolag-autenticidade-assinatura.camara.lei.br/CodeArquivoTeor-2382407>

Relatório de Recomendação - CCR (00375547-84) SEI 25000.171062/2023-21 / pg. 165

9. RECOMENDAÇÕES DE OUTRAS AGÊNCIAS DE ATS E ORGÃOS INTERNACIONAIS

National Institute of Health (NIH)

A vacina da Pfizer/BioNTech foi aprovada pelo FDA e teve seu uso emergencial autorizado pelo instituto de saúde americano para crianças e adolescentes de 6 meses de idade aos 15 anos (35).

Center for Disease Control and Prevention (CDC)

O CDC recomenda que todos com idade de 6 meses ou mais velhos sejam vacinados para a covid-19. As vacinas de mRNA, tanto da Moderna quanto a da Pfizer/BioNTech, atenderam aos critérios de imunoponte, que é a comparação dos níveis de anticorpos neutralizantes pós-vacinação em crianças pequenas com aqueles em adultos jovens nos quais a eficácia foi demonstrada (19).

National Advisory Committee on Immunization (NACI)

O guia canadense de imunizações recomenda que crianças de 6 meses a 4 anos de idade, sem imunocomprometimento de moderado a grave e sem contraindicações para nenhuma das vacinas possam ser imunizadas com uma série primária de três doses da vacina mRNA da Pfizer/BioNTech (36).

European Medicines Agency (EMA)

O comitê de medicamentos humanos da EMA recomendou a inclusão do uso da vacina da Pfizer/BioNTech para crianças de 6 meses a 4 anos considerando uma vacinação primária de três doses (3 microgramas cada) (37).

The Medicines and Healthcare products Regulatory Agency (MHRA); National Institute for Health and Care Excellence (NICE) e National Health Service (NHS)

Não foi encontrada em nenhuma das agências britânicas qualquer recomendação para vacinação de crianças menores de 5 anos com a vacina da Pfizer/BioNTech. A recomendação encontrada no programa de imunização para a vacinação para a covid-19 em crianças foi a de 5 a 11 anos de idade, com dosagem de 10 microgramas (38–40).

Australian Technical Advisory Group on Immunisation (ATAGI)

O grupo consultivo australiano recomenda a vacinação contra a covid-19 para crianças de 6 meses a menos de 5 anos apenas naqueles casos de imunocomprometimento grave, deficiência e aquelas com condições de saúde complexas e/ou múltiplas que aumentam o risco de covid-19 grave (41).



Autenticado eletronicamente, após conferência com original.

<https://infoleg-autenticidade-assinatura.camara.leg.br/InfoLeg/Anexo/Teor-2382407>

Relatório de Recomendação - CR (00375547-84) SEI 25000.171062/2023-21 / pg. 166

10. MONITORAMENTO DO HORIZONTE TECNOLÓGICO

Para a elaboração desta seção, realizou-se busca estruturada no campo de pesquisa da base de dados Cortellis™, a fim de se localizar vacinas para imunização ativa de indivíduos na faixa etária de 6 meses a 5 anos incompletos (4 anos, 11 meses e 29 dias) para a prevenção da doença covid-19. A busca foi realizada em novembro de 2022, utilizando-se a seguinte estratégia “Current Development Status (Indication (**Coronavirus disease 19 infection**) Status (Launched or Registered or Pre-registration))”. Essa busca foi complementada pela verificação das listas de vacinas em avaliação e/ou autorizadas para comercialização ou uso emergencial pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa), *European Medicines Agency (EMA)*, *U.S. Food and Drug Administration (FDA)* e *Health Canada (HC)* (42–45).

Diante do caráter dinâmico de desenvolvimento de tecnologias em saúde no contexto pandêmico da covid-19, foram consideradas para inclusão nesta seção apenas vacinas em fase de pré-registro, registradas, lançadas ou com autorização de uso emergencial para a indicação em questão nas agências consideradas. Além disso, todas as tecnologias deveriam ter estudos clínicos de fase 2/3 ou superior, registrados no *ClinicalTrials*, para avaliação da eficácia e segurança para a indicação em questão. Não foi considerada a vacina CoronaVac, visto que ela já é utilizada para a imunização contra a covid-19 (crianças a partir de 3 anos de idade).

Assim, no horizonte considerado nesta análise, detectou-se **uma** vacina para imunização ativa de indivíduos na faixa etária de 6 meses a 5 anos incompletos para a prevenção da doença covid-19 (Quadro 5).

Quadro 4. Vacinas para a imunização ativa contra a Covid-19, causada por SARS-CoV-2, em pessoas com 6 meses a 5 anos incompletos

Princípio ativo	Tipo de vacina	Característica	Nº de doses	Estudos de eficácia	Aprovação
Elasomeran (Moderna)	RNA	mRNA encapsulado por nanopartículas lipídicas	2	Fase 3	EMA: out/2022 FDA: jun/2022 HC: jun/2022

Fontes: Cortellis™ da Clarivate Analytics; www.ema.europa.eu; anvisa.gov.br; www.fda.gov; www.canada.ca/en/health-canada. Atualizado em novembro de 2022.

Legenda: Anvisa – Agência Nacional de Vigilância Sanitária; EMA – European Medicines Agency; FDA – U.S. Food and Drug Administration; HC – Health Canada.



Autenticado eletronicamente, após conferência com original.

<https://infolag-autenticidade-assinatura.camara.lei.br/CodeArquivoTeor-2382407>

Relatório de Recomendação - CR (0037594784) SEI 25000.171062/2023-21 / pg. 167

11. CONSIDERAÇÕES FINAIS

Os dados disponíveis até o momento sobre a eficácia e segurança das vacinas para a faixa etária inferior a cinco anos foram baseados em um ensaio clínico randomizado, realizado em período de dominância da variante Ômicron, e que demonstrou eficácia de 80,3% contra infecção sintomática. A magnitude do efeito foi considerada alta e a confiabilidade nas evidências, de acordo com a ferramenta GRADE, foi muito baixa.

O número de casos de covid-19 para os próximos anos também é uma fonte de grande incerteza. Os resultados do modelo de custo-efetividade e impacto orçamentário apresentados devem ser avaliados com cautela frente aos pressupostos adotados.

Os dados disponíveis até o momento sugerem que a vacina Pfizer BioNTech tem bom perfil de segurança e apresenta boa resposta imunogênica para as crianças na idade entre seis meses e quatro anos. Em relação aos eventos adversos de miocardite e pericardite, foram considerados raros e de baixo risco pelo CDC, o que não seria motivo para uma recomendação contrária à vacinação.

A avaliação econômica demonstrou-se favorável à vacinação nessa faixa etária analisada, sendo custo-efetiva com uma RCEI de R\$ 3.092,43/AVG para um horizonte temporal *lifetime*. O impacto orçamentário final foi de 4,932 bilhões em quatro anos, aproximadamente 1 bilhão de reais por ano.

12. RECOMENDAÇÃO PRELIMINAR DA CONITEC

Os membros do Plenário presentes na 12ª Reunião Extraordinária da Conitec, no dia 29 de novembro de 2022, deliberaram por maioria simples que a matéria fosse disponibilizada em consulta pública com recomendação preliminar favorável à incorporação da vacina da Pfizer/BioNTech, para a imunização ativa de crianças na faixa etária de 6 meses a 5 anos incompletos, na prevenção da covid-19. Para tal decisão, considerou-se as evidências de eficácia, efetividade e segurança e o fato da covid-19 representar uma doença grave na população pediátrica, com letalidade mais elevada em países de média e baixa renda e os dados econômicos estimarem a tecnologia como custo-efetiva (cerca de 32 vezes abaixo do limiar para crianças de R\$105.000,00/AVG). A vacina, além de reduzir complicações e morte em crianças, protege familiares mais vulneráveis como idosos e potencialmente contribui para reduzir a circulação viral e interromper a pandemia.

Cabe destacar, sobre as evidências de eficácia, que foi considerado um ensaio clínico randomizado controlado Fase 2/3, que incluiu crianças entre 6 meses e menos de 5 anos. Os resultados demonstraram que, após 3 doses, a vacina

2382407



Autenticado eletronicamente, após conferência com original.

<https://infoleg-autenticidade-assinatura.camara.leg.br/codArquivo/Tecm-2382407>

Relatório de Recomendação - CR (00375947-84) SEI 25000.171062/2023-21 / pg. 168

é 80,3% (13,9% a 96,7%) eficaz em prevenir a covid-19, em período que a circulação da variante Ômicron já era dominante.

Apesar da confiabilidade do estudo ser considerada muito baixa, a magnitude do efeito foi considerada muito alta.

Sobre o aspecto de segurança, a miocardite e pericardite foram relatados como eventos adversos raros. Nenhum caso de miocardite ocorreu entre 7.804 crianças de 6 meses a 5 anos nos ensaios clínicos da vacina Moderna e Pfizer-BioNTech covid-19. Até o momento, a vigilância pós-autorização não detectou um risco aumentado de miocardite e pericardite após a vacinação com mRNA covid-19 em crianças de 6 meses a 5 anos (Pfizer-BioNTech).

Sobre a custo-efetividade da tecnologia, a avaliação econômica demonstrou-se favorável à vacinação de crianças de seis meses a cinco anos incompletos com a vacina Pfizer/BioNTech, considerada custo-efetiva com uma razão de custo-efetividade incremental de R\$ 3.092,43/AVG para um horizonte temporal *lifetime* e não custo-efetiva para um horizonte de um ano (R\$ 443.746,15/AVG). Por se tratar de crianças, considerou-se mais adequado o uso do horizonte temporal *lifetime*.

A matéria foi disponibilizada em consulta pública.



Autenticado eletronicamente, após conferência com original.

<https://infoleg-autenticidade-assinatura.camara.leg.br/InfoAssinaturaTecnica/2382407>

Relatório de Recomendação - CR (00375547-84) SEI 25000.171062/2023-21 / pg. 169

13. REFERÊNCIAS

1. World Health Organization. WHO Director-General's opening remarks at the media briefing on COVID-19 - 11 March 2020 [Internet]. 2020 [cited 2022 Jan 26]. Available from: <https://www.who.int/director-general/speeches/detail/who-director-general-s-opening-remarks-at-the-media-briefing-on-covid-19---11-march-2020>
 2. Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde. Painel Coronavírus Brasil [Internet]. 2022 [cited 2022 Jan 26]. Available from: <https://covid.saude.gov.br>
 3. Our World in Data. Coronavirus (COVID-19) Vaccinations [Internet]. 2022 [cited 2022 Jan 25]. Available from: <https://ourworldindata.org/covid-vaccinations?country=BRA>
 4. Tu YF, Chien CS, Yarmishyn AA, Lin YY, Luo YH, Lin YT, et al. A Review of SARS-CoV-2 and the Ongoing Clinical Trials. *Int J Mol Sci.* 2020 Apr;10;21(7):2657.
 5. Whittaker E, Bamford A, Kenny J, Kafourou M, Jones CE, Shah P, et al. Clinical Characteristics of 58 Children With a Pediatric Inflammatory Multisystem Syndrome Temporally Associated With SARS-CoV-2. *JAMA.* 2020 Jul 21;324(3):259.
 6. González-Dambrauskas S, Vásquez-Hoyos P, Camporesi A, Díaz-Rubio F, Piñeres-Olave BE, Fernández-Sarmiento J, et al. Pediatric Critical Care and COVID-19. *Pediatrics.* 2020 Sep 1;146(3).
 7. Campos L, Almeida R, Goldenzon A, Rodrigues M, Sztajnbok F, Lino K, et al. Multisystem Inflammatory Syndrome In Children (MIS-C) Temporally Associated With COVID-19 - An Update. *Residência Pediátrica.* 2021;11(1).
 8. Fernández-Sarmiento J, de Souza D, Jabornisky R, Gonzalez GA, Arias López M del P, Palacio G. Paediatric inflammatory multisystem syndrome temporally associated with COVID-19 (PIMS-TS): a narrative review and the viewpoint of the Latin American Society of Pediatric Intensive Care (SLACIP) Sepsis Committee. *BMJ Paediatr Open.* 2021 Feb;5(1):e000894.
 9. VIPER Group COVID19 Vaccine Tracker Team. Covid-19 Vaccine Tracker [Internet]. 2022 [cited 2022 Jul 14]. Available from: <https://covid19.trackvaccines.org/>
 10. Pfizer. RNA Mensageiro [Internet]. [cited 2022 Aug 27]. Available from: <https://www.pfizer.com.br/sua-saudade/covid-19-coronavirus/covid-19-principais-perguntas-respostas-sobre-vacina-pfizer-e-biontech/rna-mensageiro>
 11. Agência Nacional de Vigilância Sanitária - Anvisa. Anvisa recebe pedido de ampliação da Pfizer para crianças de 6 meses a 4 anos [Internet]. Brasília; 2022 Jul [cited 2022 Aug 27]. Available from: <https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/noticias-anvisa/2022/anvisa-recebe-pedido-de-ampliacao-da-pfizer-para-criancas-de-6-meses-a-4-anos>



Autenticado eletronicamente, após conferência com original.

<https://infoleg-autenticidade-assinatura.camara.leg.br/?codArquivoTeor=23824075>

12. Mulligan MJ, Lyke KE, Kitchin N, Absalon J, Gurtman A, Lockhart S, et al. Phase I/II study of COVID-19 RNA vaccine BNT162b1 in adults. *Nature*. 2020 Oct 22;586(7830):589–93.
 13. Sahin U, Muik A, Derhovanessian E, Vogler I, Kranz L, Vormehr M, et al. Concurrent human antibody and TH1 type T-cell responses elicited by a COVID-19 RNA vaccine. *medRxiv* [Internet]. 2020 Jul 17 [cited 2022 Aug 27]; Available from: <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.07.17.20140533v1.full.pdf+html>
 14. Walsh EE, French RW, Falsey AR, Kitchin N, Absalon J, Gurtman A, et al. Safety and Immunogenicity of Two RNA-Based Covid-19 Vaccine Candidates. *New England Journal of Medicine*. 2020 Dec 17;383(25):2439–50.
 15. ClinicalTrials.gov. A Phase 1/2/3 Study to Evaluate the Safety, Tolerability, and Immunogenicity of an RNA Vaccine Candidate Against COVID-19 in Healthy Children and Young Adults. Identifier: NCT04816643. 2021.
 16. ClinicalTrials.gov. Study to Evaluate Safety, Tolerability & Immunogenicity of BNT162b2 in Immunocompromised Participants ≥2 Years. Identifier: NCT04895982. 2021.
 17. PFIZER-BIONTECH COVID-19 VACCINE. EMERGENCY USE AUTHORIZATION (EUA) OF THE PFIZER-BIONTECH COVID-19 VACCINE TO PREVENT CORONAVIRUS DISEASE 2019 (COVID-19) [Internet]. FACT SHEET FOR HEALTHCARE PROVIDERS ADMINISTERING VACCINE (VACCINATION PROVIDERS). 2022 [cited 2022 Aug 27]. Available from: <https://labeling.pfizer.com/ShowLabeling.aspx?id=14471>
 18. Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). BNT162b2 (COVID-19 Vaccine, mRNA) 6 Months Through 4 Years of Age [Internet]. 2022 Jun [cited 2022 Aug 16]. Available from: <https://www.cdc.gov/vaccines/acip/meetings/downloads/slides-2022-06-17-18/05-COVID-Gruber-508.pdf>
 19. Fleming-Dutra KE, Wallace M, Moulia DL, Twentyman E, Roper LE, Hall E, et al. Interim Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices for Use of Moderna and Pfizer-BioNTech COVID-19 Vaccines in Children Aged 6 Months–5 Years — United States, June 2022. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2022 Jul 1;71(26):859–68.
 20. Hause AM, Marquez P, Zhang B, Myers TR, Gee J, Su JR, et al. MMWR - COVID-19 mRNA Vaccine Safety Among Children Aged 6 months to 5 Years — United States, June 18, 2022 - August 21, 2022 [Internet]. 2022 Sep [cited 2022 Nov 30]. Available from: <https://www.cdc.gov/mmwr/volumes/71/wr/mm7135a3.htm>
 21. ClinicalTrials.gov. Determining Reactogenicity and Immunogenicity of Delayed COVID-19 Vaccine Schedule in Children. Identifier: NCT05329064. 2022.
 22. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Clinical Considerations: Myocarditis and Pericarditis after Receipt of mRNA COVID-19 Vaccines Among Adolescents and Young Adults. 2022 Jul.
 23. TreeAge Software. TreeAge Pro 2020, R2. Williamstown, MA;



24. Secretaria de Estado de Saúde - Rio de Janeiro. Sistema de Vigilância Epidemiológica da Gripe – SIVEP-Gripe Casos de Síndrome Respiratória Aguda Grave (SRAG) [Internet]. Rio de Janeiro; 2021 Oct [cited 2022 Mar 3]. Available from: http://sistemas.saude.rj.gov.br/tabnetbd/sivep_gripe/SIVEP_Gripe.pdf
25. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística. Projeções da População do Brasil e Unidades da Federação por sexo e idade: 2010-2060 [Internet]. Projeções da População. 2018 [cited 2022 Mar 3]. Available from: <https://www.ibge.gov.br/estatisticas/sociais/populacao/9109-projecao-da-populacao.html?=&t=resultados>
26. Instituto Nacional de Cardiologia (INC). Dados modelo COVID-19 - vacinas [Internet]. Vol. 1, Mendeley. Instituto Nacional de Cardiologia; 2021 [cited 2022 Aug 27]. Available from: <https://data.mendeley.com/datasets/k3tm724j2c/1>
27. Ministério da Saúde. Sistema de Informação sobre Mortalidade – SIM [Internet]. Conjuntos de dados - Open Data. 2021 [cited 2022 Mar 3]. Available from: <https://opendatasus.saude.gov.br/dataset/sim-2020-2021>
28. Ministério da Saúde, Fundação Oswaldo Cruz. Contas do SUS na perspectiva da contabilidade internacional: Brasil, 2010-2014. 2018 [cited 2022 Aug 16];1:0–118. Available from: https://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/contas_SUS_perspectiva_contabilidade_internacional_2010_2014.pdf
29. Thompson MG, Burgess JL, Naleway AL, Tyner HL, Yoon SK, Meece J, et al. Interim Estimates of Vaccine Effectiveness of BNT162b2 and mRNA-1273 COVID-19 Vaccines in Preventing SARS-CoV-2 Infection Among Health Care Personnel, First Responders, and Other Essential and Frontline Workers — Eight U.S. Locations, December 2020–March 2021. MMWR Morb Mortal Wkly Rep. 2021 Apr 2;70(13):495–500.
30. Ministério da Saúde. Uso de limiares de custo efetividade nas decisões em saúde - Recomendações da Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS. Brasília; 2022 Nov.
31. ClinicalTrials.gov. Efficacy, Immunogenicity and Safety of COVID-19 Vaccine , Inactivated in Children and Adolescents. Identifier: NCT04992260. ClinicalTrials.gov; 2022.
32. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. 11ª Reunião Extraordinária Pública da Diretoria Colegiada da Anvisa. Youtube. 2022.
33. Thomas SJ, Moreira ED, Kitchin N, Absalon J, Gurtman A, Lockhart S, et al. Safety and Efficacy of the BNT162b2 mRNA Covid-19 Vaccine through 6 Months. New England Journal of Medicine. 2021 Nov 4;385(19):1761–73.
34. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística. Projeções da População [Internet]. Tabela 7358 - População, por sexo e idade. 2022 [cited 2022 Aug 16]. Available from: <https://sidra.ibge.gov.br/tabela/7358>
35. National Institutes of Health (NIH). Which COVID-19 vaccines are available in the United States? [Internet]. Understanding COVID-19 Vaccines. 2022 [cited 2022 Nov 21]. Available from: <https://covid19.nih.gov/covid-19-vaccines#understanding-covid-19-vaccines>



Autenticado eletronicamente, após conferência com original.

<https://infolice-autenticidade-assinatura.camara.lei.br/codAnexo/7002382407>

Relatório de Recomendação CEF (0007554784) SEI 25000.171062/2023-21 / pg. 172

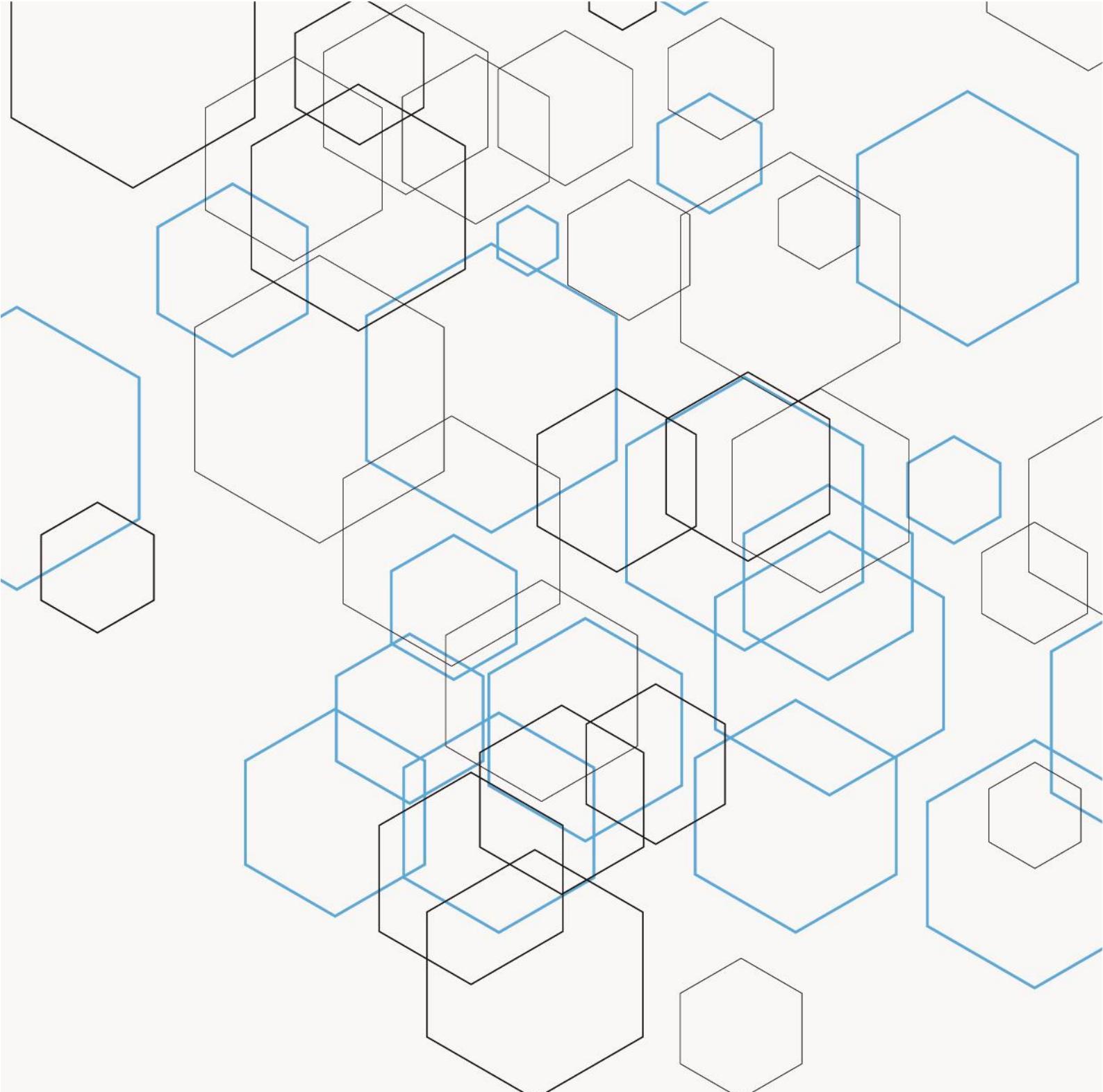
36. Public Health Agency of Canada. Recommendations on the use of Pfizer-BioNTech Comirnaty (3 mcg) COVID-19 vaccine in children 6 months to 4 years of age [Internet]. National Advisory Committee on Immunization (NACI): Statements and publications. Ottawa: Public Health Agency of Canada; 2022 [cited 2022 Nov 21]. p. 1–27. Available from: <https://www.canada.ca/en/public-health/services/immunization/national-advisory-committee-on-immunization-naci/recommendations-use-pfizer-biontech-comirnaty-3-mcg-covid-19-vaccine-children-6-months-4-years.html#wb-cont>
37. European Medicines Agency (EMA). EMA recommends approval of Comirnaty and Spikevax COVID-19 vaccines for children from 6 months of age [Internet]. 2022 [cited 2022 Nov 21]. Available from: <https://www.ema.europa.eu/en/news/ema-recommends-approval-comirnaty-spikevax-covid-19-vaccines-children-6-months-age>
38. UK Health Security Agency. COVID-19 vaccination programme. 2022 Sep 22 [cited 2022 Nov 21]; Available from: [https://www.gov.uk/government/collections/covid-19-vaccination-programme#protocols-and-patient-group-directions-\(pgds\)](https://www.gov.uk/government/collections/covid-19-vaccination-programme#protocols-and-patient-group-directions-(pgds))
39. National Health Service (NHS). Coronavirus (COVID-19) vaccine. 2022 Oct 4 [cited 2022 Nov 21]; Available from: <https://www.nhs.uk/conditions/coronavirus-covid-19/coronavirus-vaccination/coronavirus-vaccine/>
40. The National Institute for Health and Care Excellence (NICE). COVID-19 rapid guideline: Managing COVID-19 [Internet]. 2022 Mar [cited 2022 Mar 3]. Available from: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng191/resources/covid19-rapid-guideline-managing-covid19-pdf-51035553326>
41. The Australian Technical Advisory Group on Immunisation (ATAGI). Clinical recommendations for COVID-19 vaccines. 2022.
42. Brasil. Governo Federal. Agência Nacional de Vigilância Sanitária - Anvisa [Internet]. gov.br. [cited 2022 Nov 30]. Available from: <https://www.gov.br/anvisa/pt-br>
43. United States Government. U.S. Food and Drug Administration [Internet]. web site. [cited 2022 Nov 30]. Available from: <https://www.fda.gov/>
44. European Medicines Agency - Science Medicines Agency. Medicines [Internet]. web site. [cited 2022 Nov 30]. Available from: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines>
45. Health Canada. Drug and vaccine authorizations for COVID-19: List of applications received [Internet]. Government of Canada. [cited 2022 Nov 30]. Available from: <https://www.canada.ca/en/health-canada/services/drugs-health-products/covid19-industry/drugs-vaccines-treatments/authorization/applications.html#wb-auto-4>



Autenticado eletronicamente, após conferência com original.

<https://infoleg-autenticidade-assinatura.camara.lei.br/leia/Anexo/7002382407>

Relatório de Recomendação CEF (0057554784) SEI 25000.171062/2023-21 / pg. 173



Conitec

A Comissão Nacional de Incorporação
de Tecnologias no Sistema Único de Saúde

<https://infoleg-autenticidade-assinatura.camara.leg.br/codArquivo/TecID-2382407>

Relatório de Recomendação - CR (00375547-84)

**DISQUE
SAÚDE
136**



MINISTÉRIO DA
SAÚDE

**Governo
Federal**

2382407

SEI 25000.171062/2023-21 / pg. 174



CÂMARA DOS DEPUTADOS
Primeira-Secretaria

Ofício 1^aSec/RI/E/nº 455

Brasília, 23 de novembro de 2023.

A Sua Excelência o Senhor
NÍSIA TRINDADE
Ministro de Estado da Saúde

Assunto: **Requerimento de Informação**

Senhor Ministro,

Nos termos do art. 50, § 2º, da Constituição Federal, encaminho a Vossa Excelência cópia(s) do(s) seguinte(s) Requerimento(s) de Informação:

PROPOSIÇÃO	AUTOR
Requerimento de Informação nº 2.597/2023	Deputado Julio Lopes
Requerimento de Informação nº 2.599/2023	Deputado Amom Mandel
Requerimento de Informação nº 2.600/2023	Deputado Amom Mandel
Requerimento de Informação nº 2.632/2023	Deputado Amom Mandel
Requerimento de Informação nº 2.664/2023	Deputado Luciano Ducci
Requerimento de Informação nº 2.696/2023	Deputado Capitão Alberto Neto
Requerimento de Informação nº 2.713/2023	Deputado Diego Garcia
Requerimento de Informação nº 2.719/2023	Comissão de Fiscalização Financeira e Controle
Requerimento de Informação nº 2.738/2023	Deputada Adriana Ventura e outros
Requerimento de Informação nº 2.744/2023	Deputado Amom Mandel
Requerimento de Informação nº 2.745/2023	Deputado Amom Mandel

Por oportuno, solicito, na eventualidade de a informação requerida ser de natureza sigilosa, seja enviada também cópia da decisão de classificação proferida pela autoridade competente, ou termo equivalente, contendo todos os elementos elencados no art. 28 da Lei nº 12.527/2011 (Lei de Acesso à Informação), ou, caso se trate de outras hipóteses legais de sigilo, seja mencionado expressamente o dispositivo legal que fundamenta o sigilo. Em qualquer caso, solicito ainda que os documentos sigilosos estejam acondicionados em invólucro lacrado e rubricado, com indicação ostensiva do grau ou espécie de sigilo.

Atenciosamente,

Deputado LUCIANO BIVAR
Primeiro-Secretário

- NOTA: os Requerimentos de Informação, quando de autorias diferentes, devem ser respondidos separadamente.

/DFO



Certifico assinado por: Dep. LUCIANO BIVAR
Autenticado eletronicamente, após conferência com original.
Lo digital de segurança: 2023-OYXM-QAXP-GXEX-WZYF

<https://infoleg-autenticidade-assinatura.camara.br/codArquivoTeor=2382407>

Ofício 1^aSec/RI/E/nº 455 (0057865969)

SEI:25000.171062/2023-21 / pg. 175

2382407

REQUERIMENTO DE INFORMAÇÃO Nº , DE 2023

(Da Sra. Adriana Ventura)

Requer informações adicionais à Ministra de Estado da Saúde, Sra. Nísia Trindade, sobre a inclusão no Plano Nacional de Imunização (PNI) da vacina Covid-19 (Pfizer/BioNTech) para imunização ativa de crianças na faixa etária de 6 meses a 5 anos incompletos.

Senhor Presidente,

Nos termos do artigo 50, § 2º, da Constituição Federal, e dos artigos 115, I, e 116 do Regimento Interno da Câmara dos Deputados, solicito a Vossa Excelência que seja encaminhado à Sra. Nísia Trindade, Ministra de Estado da Saúde, o presente requerimento de informação para fins de esclarecimento sobre a inclusão no Plano Nacional de Imunização (PNI) da vacina Covid-19 (Pfizer/BioNTech) para imunização ativa de crianças na faixa etária de 6 meses a 5 anos incompletos.

Com o intento de orientar a requisição ora formulada, solicito que sejam respondidas as perguntas que seguem, sem prejuízo do fornecimento de outras informações que o Ministério reconhecer como importantes:

1. A Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde (Conitec), em sua 13ª Reunião Extraordinária, realizada no dia 21 de dezembro de 2022, apresentou **recomendação final** favorável à incorporação no PNI da vacina Covid-19 (Pfizer/BioNTech) para imunização ativa de crianças na faixa etária de 6 meses a 5 anos incompletos. No entanto, em que pese a recomendação exarada, a Consulta Pública realizada (Consulta Pública Nº85/2022) demonstrou, conforme se observa no quadro abaixo, marcada divisão nas **contribuições técnico-científicas** sobre a pertinência da incorporação da vacina no PNI. Com base nas contribuições citadas, e considerando que a consulta pública é um subsídio importante para as recomendações



Autenticado eletronicamente, após conferência com original.

Para verificar as assinaturas, acesse <https://infoleg-autenticidade-assinatura.camara.leg.br/CD238875819300>

<https://infoleg-autenticidade-assinatura.camara.leg.br/2382407>

Assinado eletronicamente, pelo(2) Dep. Adriana Ventura (id:6359) SET23000.171062/2023-21 / pg. 176



2381407

* C D 2 3 8 8 7 5 8 1 9 3 0 0 *



Fonte: Consulta Pública Nº85/2022, quadro retirado da apresentação da consulta pública no âmbito da 13ª Reunião Extraordinária da CONITEC¹

2. A recomendação do CONITEC sobre a incorporação da vacina não é impositiva, podendo o Ministério da Saúde, de forma justificada, com base em outros critérios pertinentes ao caso concreto, decidir de forma contrária à recomendação. Considerando isso, ficou evidenciado na Consulta Pública N° 85/2022 que parcela significativa das **contribuições de experiência e opinião** foram desfavoráveis à incorporação da vacina (conforme evidenciado no quadro apresentado na próxima página). Dentre as argumentações mais utilizadas para a discordância, conforme relatório² apresentado na 13ª Reunião Extraordinária da CONITEC, estão a preocupação com efeitos colaterais e o entendimento de que “deve ser decisão exclusiva dos pais vacinar seus filhos”. Sobre o assunto, questionamos:

1 <https://www.youtube.com/watch?v=oiblsw9ccTw>, acessado em 07/11/2023.

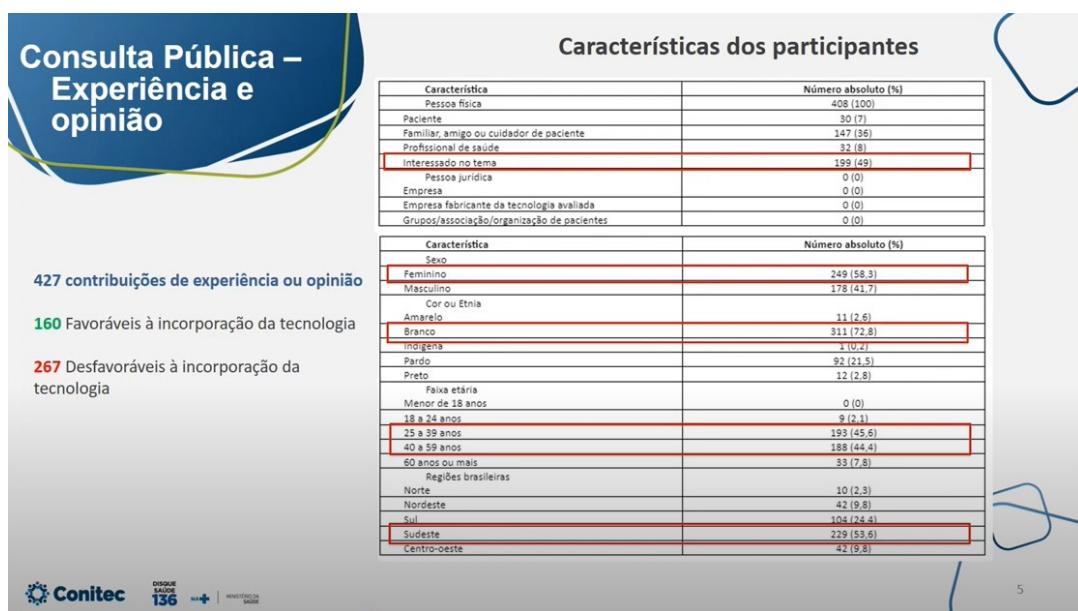
2 <https://www.youtube.com/watch?v=oiblsw9ccTw>, acessado em 07/11/2023.



238875819300*

2.1 O Ministério da Saúde levou em conta em sua decisão³ sobre a incorporação da vacina ao PNI o fato de existirem leis – tal qual a Lei nº 14.601, de 19 de junho de 2023 – que tornam a vacina impositiva para grupos da sociedade que recebem benefícios sociais?

2.2 No âmbito da 13^a Reunião Extraordinária da CONITEC, conforme evidenciado no vídeo da reunião, foi levantado o ponto da preocupação das pessoas quanto à obrigatoriedade. Na reunião foi esclarecido que a preocupação das pessoas não teria fundamento, tendo em vista que a inclusão no PNI não gera obrigatoriedade – e sim oportunidades - para as pessoas. Considerando tal posicionamento é possível chegar à conclusão de que, se fossem levadas em consideração a existência de leis que indiretamente obrigassem grupos específicos a tomarem a referida vacina, a decisão do CONITEC teria sido diferente?



Fonte: Consulta Pública Nº85/2022, quadro retirado da apresentação da consulta pública no âmbito da 13^a Reunião Extraordinária da CONITEC⁴

JUSTIFICAÇÃO

3 <https://www.poder360.com.br/saude/vacina-contra-covid-sera-incluida-no-programa-de-imunizacoes/>, acessado em 07/10/2023.

4 <https://www.youtube.com/watch?v=oiblsw9ccTw>, acessado em 07/11/2023.



2382407
* C D 2 3 8 8 7 5 8 1 9 3 0 0 *

A Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde (Conitec), criada pela Lei nº 12.401, de 28 de abril de 2011, tem por missão assessorar o Ministério da Saúde nas atribuições relativas à incorporação, exclusão ou alteração de tecnologias em saúde pelo Sistema Único de Saúde (SUS). Dentro desse escopo, compete ao Conitec, por decorrência lógica, recomendar a inclusão de vacinas no âmbito Programa Nacional de Imunização (PNI).

Em sua 13ª Reunião Extraordinária, realizada no dia 21 de dezembro de 2022, ainda sob a gestão do governo anterior, a Conitec realizou a apreciação final sobre inclusão no PNI da vacina Covid-19 (Pfizer/BioNTech) para imunização ativa de crianças na faixa etária de 6 meses a 5 anos incompletos. Na ocasião, conforme pode ser observado no vídeo⁵ com a íntegra da reunião, foram apresentados os resultados da Consulta Pública Nº85/2022, que deve ser levada em consideração, por imposição legal, na decisão do comitê. Os resultados da consulta pública, aparentemente contrastantes com a decisão tomada pela Conitec na referida reunião, chamam a atenção e demandam esclarecimentos adicionais. Ademais, faz-se necessário que sejam compartilhados com a sociedade os critérios para a decisão do Ministério da Saúde de incluir a vacina no PNI, considerando as preocupações externadas na consulta pública e os efeitos decorrentes de legislações esparsas na liberdade individual daqueles que recebem do governo benefícios sociais.

Na qualidade de Deputada Federal, cujo papel é fiscalizar os atos do Poder Executivo – conforme previsão do Art. 49 da Constituição Federal de 1988, solicito as informações acima discriminadas com o intuito de agregar insumos que permitam uma melhor compreensão dos fatos.

Sala das Sessões, em de novembro de 2023.

**Deputada Federal ADRIANA VENTURA
NOVO/SP**

5 <https://www.youtube.com/watch?v=oiblsw9ccTw>, acessado em 07/11/2023.



2382407
* C D 2 3 8 8 7 5 8 1 9 3 0 0 *



Requerimento de Informação (Da Sra. Adriana Ventura)

Requer informações adicionais à Ministra de Estado da Saúde, Sra. Nísia Trindade, sobre a inclusão no Plano Nacional de Imunização (PNI) da vacina Covid-19 (Pfizer/BioNTech) para imunização ativa de crianças na faixa etária de 6 meses a 5 anos incompletos.

Assinaram eletronicamente o documento CD238875819300, nesta ordem:

- 1 Dep. Adriana Ventura (NOVO/SP)
- 2 Dep. Marcel van Hattem (NOVO/RS)
- 3 Dep. Gilson Marques (NOVO/SC)



Autenticado eletronicamente, após conferência com original.

Para verificar as assinaturas, acesse <https://infoleg-autenticidade-assinatura.camara.leg.br/CD238875819300>

<https://infoleg-autenticidade-assinatura.camara.leg.br/2382407>

Assinado eletronicamente, pelo(2) Dep. Adriana Ventura (nro. 359) SET23000.171062/2023-21 / pg. 180