



R1 21/12/2021

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

## PARECER PÚBLICO DE AVALIAÇÃO DO MEDICAMENTO – APROVAÇÃO

<b>Empresa</b>	Wyeth Indústria Farmacêutica Ltda
<b>C.N.P.J.</b>	61.072.393/0001-33
<b>Assunto</b>	Ampliação de uso – crianças de 5 a 11 anos de idade
<b>Princípio Ativo</b>	Vacina Covid-19
<b>Nome Comercial</b>	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 5 a 11 anos de idade. A vacina destinada ao uso pediátrico apresenta uma nova formulação, denominada “Tris/Sucrose” (excipientes informados na seção 2.1).

Para tanto, 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.

A indicação e a posologia propostas para BNT162b2 (10 µg) são:

- Indicação: imunização ativa para prevenir a doença COVID-19 causada pelo vírus SARS-CoV-2, em indivíduos de 5 a <12 anos de idade.
- Posologia: dose única intramuscular (IM) de 0,2 mL seguida por uma segunda dose de 0,2 mL, 3 semanas depois.



## 2. Sumário das características do medicamento

Categoria: Produto Biológico.

### 2.1. Nome do medicamento, composição e apresentações comerciais registradas

A empresa Wyeth Indústria Farmacêutica Ltda solicitou a ampliação de uso para crianças de 5 a 11 anos de idade do produto Comirnaty® (vacina covid-19) na vigência da RDC 413/2021.

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, ditetradecilmetoxipolietilenoglicolacetamida, levoalfafosfatidilcolina distearoila, colesterol, sacarose, trometamina, cloridrato de trometamina, sacarose, água para injetáveis.

A ampliação de uso é aplicável à seguinte apresentação comercial:

- 130 µg SUS DIL INJ CT 10 FA VD INC X 1,3 ML

Onde cada frasco ampola da vacina contém 1,3ml de solução para diluição, sendo possível a retirada de até 10 doses de 10µg de substância ativa.

### 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 5 anos.

Anteriormente, Comirnaty® estava aprovado para uso a partir de 12 anos de idade.

#### b) Modo de administração e posologia

A vacina Comirnaty® deve ser administrada por via intramuscular.

A dose para crianças de 5 a 11 anos de idade é de 10 µg, correspondendo a 0,2ml do produto após diluição.

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:

Dados clínicos foram fornecidos pela empresa acerca da eficácia, imunogenicidade, segurança e tolerabilidade da vacina Comirnaty na formulação original, em comparação com o placebo (2:1) administrado a participantes pediátricos saudáveis de 5 a 11 anos de idade. Os dados fornecidos são derivados de um único estudo Fase 1/2/3, Estudo C4591007, conduzido nos Estados Unidos (EUA), Finlândia, Polônia e Espanha.

A experiência clínica refletida na documentação apresentada à Anvisa representa a avaliação de aproximadamente 3.100 participantes de 5 a 11 anos de idade vacinados, incluindo indivíduos com infecções estáveis e comorbidades comuns que representam características da população do mundo real.

Foram apresentados os seguintes dados:

- imunogenicidade, com análise de *immunobridging* em comparação a um 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 5 a 11 anos é proveniente de duas coortes:

- Coorte 1: composta por 1.518 indivíduos que receberam Comirnaty e 750 que receberam placebo dos quais mais de 95% possuíam pelo menos 2 meses de acompanhamento de segurança após o recebimento da 2ª dose da vacina (data de corte de 06/09/2021). Os dados de reações adversas solicitadas, análises de imunogenicidade e eficácia descritiva são derivados dessa coorte.
- Coorte 2: composta por 1.591 indivíduos que receberam Comirnaty e 788 que receberam placebo e tinham um tempo de seguimento mediano de 2,4 semanas após a 2ª dose da vacina (data de corte de 08/10/2021). Foram obtidos dados adicionais dessa coorte para avaliação de eventos adversos graves (SAE) e eventos adversos de interesse clínico.

Dessa forma, a ampliação de uso de Comirnaty® em nova formulação (10 µg) em indivíduos entre 5 a < 12 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 5 a <12 anos de idade e que tinham um tempo mediano de acompanhamento de pelo menos 2 meses após a dose 2.

As análises pré-especificadas de eficácia foram conduzidas em 22 casos de COVID-19 confirmados entre indivíduos de 5 a <12 anos (data de corte de dados de análise provisória do estudo C4591007: 06 de setembro de 2021) e 170 casos confirmados em indivíduos acima de 16 anos de idade (data de corte de dados de análise primária do estudo C4591001: 14 de novembro de 2020). Análises descritivas de casos confirmados em indivíduos de 12 a 15 anos de idade durante o acompanhamento cego foram conduzidas com data de corte de dados de 6 de setembro de 2021.



As análises de imunogenicidade em crianças entre 5 a <12 anos de idade incluíram teste de não inferioridade (NI) em relação a adultos jovens de 16-25 anos de idade do Estudo C4591001 com base em dados até 1 mês após a Dose 2.

Os dados de segurança estão sendo coletados cumulativamente no Estudo C4591001 e estão disponíveis até a data de corte de dados (6 de setembro de 2021). Os dados de segurança são apresentados até 1 mês após a Dose 2 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 (5 a <12 anos de idade): *immunobridging* e segurança (mediana  $\geq 2$  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.

### 3.1.1 Estudo Clínico

Título do Estudo: Interim Report – Children 5 to <12 Years of Age: A Phase 1, Open-Label Dose-Finding Study to Evaluate Safety, Tolerability, and Immunogenicity and Phase 2/3 Placebo-Controlled, Observer-Blinded Safety, Tolerability, and Immunogenicity Study of a SARS-CoV-2 RNA Vaccine Candidate Against COVID-19 In Healthy Children and Young Adults

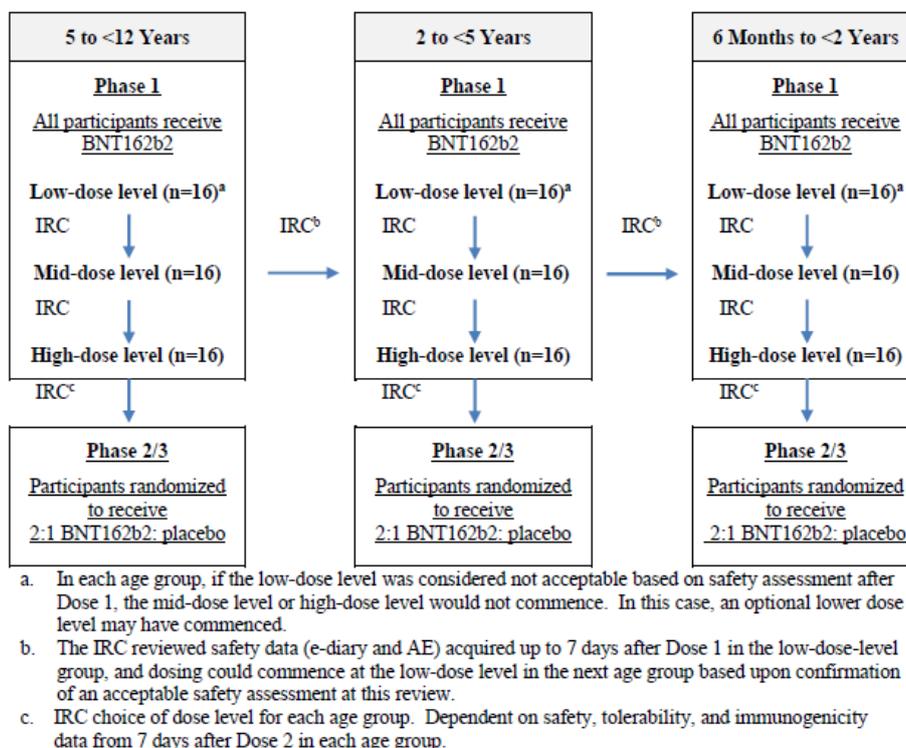
Número de Protocolo: C4591007

Data de corte: 06/09/2021

Desenho do Estudo C4591007:

Trata-se de um estudo de Fase 1/2/3, randomizado, multinacional, controlado por placebo, cego para o observador, de determinação de dose, seleção de vacina candidata e estudo de eficácia em indivíduos saudáveis.

O estudo consiste em 2 partes: Fase 1 para identificar os níveis de dose mais adequados; e Fase 2/3 como uma coorte expandida e parte da eficácia. Essas partes e a progressão entre elas são detalhadas na Figura 1 a seguir.



**Figura 1.** Esquema do estudo para as fases 1 (determinação da dose) e fase 2/3 (com a dose selecionada)

A Fase 2/3 está sendo conduzida nos Estados Unidos, Finlândia, Polônia e Espanha. Não foram excluídas dessa fase crianças com histórico de infecção anterior por SARS-CoV-2 ou sintomas/sinais clínicos de COVID-19, crianças com HIV conhecido, hepatite B ou hepatite C ou doença pré-existente estável (definida como doença que não requer mudança significativa na terapia ou hospitalização por agravamento da doença durante as 6 semanas antes da inscrição).

Os participantes foram randomizados 2: 1 para receber duas doses de 10 µg de BNT162b2 ou placebo (solução salina), com 3 semanas de intervalo. Os participantes que completaram 12 anos de idade durante o estudo tiveram a oportunidade de receber o nível de dose autorizado nos EUA de 30 µg (12-15 anos de idade) se durante o estudo tivessem sido randomizados para o grupo placebo.

#### Objetivos e desfechos do estudo:

O estudo inclui objetivos de Fase 1 e Fase 2/3 e estimativas para participantes por grupos de idade definidos por protocolo (5 a <12 anos, 2 a <5 anos e 6 meses a <2 anos), bem como desfechos adicionais para análise por faixas etárias e níveis de dosagem.

Apenas os resultados para o grupo de 5 a <12 anos de idade foram apresentados até o presente momento. Os dados apresentados incluem avaliação da dose de Fase 1 (N = 16 por grupo) e de Fase 2/3 (N ~ 2.250, randomizados 2: 1 BNT162b2: placebo) para os objetivos primários, secundários e exploratórios principais mostrados na Tabela 1 (Fase 1) e na Tabela 2 (Fase 2/3).



**Tabela 1.** Objetivos, estimativas e desfechos da fase 1.

Objectives	Estimands	Endpoints
<b>Primary:</b> To describe the safety and tolerability profiles of prophylactic BNT162b2 at each dose level in each age group <sup>a</sup>	<b>Primary:</b> In participants receiving at least 1 dose of study intervention, the percentage of participants in each age group reporting: <ul style="list-style-type: none"> <li>Local reactions for up to 7 days following each dose</li> <li>Systemic events for up to 7 days following each dose</li> <li>Adverse events (AEs) from Dose 1 to 1 month after Dose 2</li> <li>Serious AEs (SAEs) from Dose 1 to 6 months after Dose 2<sup>c</sup></li> </ul>	<b>Primary:</b> Participants 16 to <30 <sup>b</sup> , 12 to <16 <sup>b</sup> , 5 to <12, and 2 to <5 <sup>b</sup> years of age: <ul style="list-style-type: none"> <li>Local reactions (pain at the injection site, redness, and swelling)</li> <li>Systemic events (fever, fatigue, headache, chills, vomiting, diarrhea, new or worsened muscle pain, and new or worsened joint pain)</li> <li>AEs</li> <li>SAEs</li> </ul>
<b>Secondary:</b> To describe the immune responses elicited by prophylactic BNT162b2 at each dose level in each age group <sup>a</sup>	<b>Secondary:</b> In participants complying with the key protocol criteria (evaluable participants) in each age group: <ul style="list-style-type: none"> <li>Geometric mean titers (GMTs) at 7 days after Dose 2</li> </ul>	<b>Secondary:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) neutralizing titers</li> </ul>
<b>Exploratory:</b> To describe coronavirus disease 2019 (COVID-19) and severe COVID-19 cases with and without serological or virological evidence of past SARS-CoV-2 infection	<b>Exploratory:</b>	<b>Exploratory:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>Confirmed COVID-19 cases</li> <li>Confirmed severe COVID-19 cases</li> </ul>
To describe multisystem inflammatory syndrome in children (MIS-C) cases with and without evidence of past SARS-CoV-2 infection		<ul style="list-style-type: none"> <li>Confirmed cases as per Centers for Disease Control and Prevention (United States) (CDC) criteria</li> </ul>

- a. Results included in this interim CSR only for participants 5 to <12 years of age.  
b. Results not included in this interim CSR.  
c. Results through data cutoff date included in this interim CSR.

**Tabela 2.** Objetivos, estimativas e desfechos da fase 2/3

Objectives	Estimands	Endpoints
<b>Primary Safety:</b> To define the safety profile of prophylactic BNT162b2 at the <i>selected dose</i> level in <u>all participants</u> randomized in Phase 2/3 in each age group <sup>a</sup>	<b>Primary Safety:</b> In participants receiving at least 1 dose of study intervention from each vaccine group, the percentage of participants in each age group reporting: <ul style="list-style-type: none"> <li>Local reactions for up to 7 days following each dose</li> <li>Systemic events for up to 7 days following each dose</li> <li>AEs from Dose 1 to 1 month after Dose 2</li> <li>SAEs from Dose 1 to 6 months after Dose 2<sup>d</sup></li> </ul>	<b>Primary Safety:</b> Participants 16 to <30 <sup>b</sup> , 12 to <16 <sup>b</sup> , 5 to <12 and 2 to <5 <sup>b</sup> years of age: <ul style="list-style-type: none"> <li>Local reactions (pain at the injection site, redness, and swelling)</li> <li>Systemic events (fever, fatigue, headache, chills, vomiting, diarrhea, new or worsened muscle pain, and new or worsened joint pain)</li> <li>AEs</li> <li>SAEs</li> </ul>
<b>Primary Immunogenicity (Selected-Dose):</b> To immunobridge the immune response elicited by prophylactic BNT162b2 between Phase 2/3 participants at the dose selected in	<b>Primary Immunogenicity (Selected-Dose):</b> In participants complying with the key protocol criteria (evaluable participants) and no serological or virological evidence (up to 1 month	<b>Primary Immunogenicity (Selected-Dose):</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>SARS-CoV-2 neutralizing titers</li> </ul>



**Tabela 2.** Objetivos, estimativas e desfechos da fase 2/3 – Continuação.

Objectives	Estimands	Endpoints
each age group <sup>a</sup> and participants 16 to 25 years of age from the C4591001 study <u>without</u> serological or virological evidence (up to 1 month after receipt of Dose 2) of past SARS-CoV-2 infection:	after receipt of Dose 2) of past SARS-CoV-2 infection:	
<ul style="list-style-type: none"> <li>In participants 5 to &lt;12 years of age compared to participants 16 to 25 years of age from Phase 2/3 of the C4591001 study</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Geometric mean ratio (GMR), estimated by the ratio of the geometric mean of SARS-CoV-2 neutralizing titers in participants 5 to &lt;12 years of age to those in participants 16 to 25 years of age 1 month after Dose 2 from Phase 2/3 of the C4591001 study</li> <li>The difference in percentages of participants with seroresponse<sup>c</sup> in participants 5 to &lt;12 years of age and participants 16 to 25 years of age from Phase 2/3 of the C4591001 study</li> </ul>	
Objectives	Estimands	Endpoints
<b>Secondary Immunogenicity/Efficacy:</b>	<b>Secondary Immunogenicity/Efficacy:</b>	<b>Secondary Immunogenicity/Efficacy:</b>
To describe the immune responses elicited by prophylactic BNT162b2 at the dose level selected in each age group <sup>a</sup> and persistence of immune response in Phase 2/3 participants <u>without</u> serological or virological evidence of past SARS-CoV-2 infection	In evaluable participants with no serological or virological evidence of past SARS-CoV-2 infection from each vaccine and age group:  At baseline (before Dose 1) and 1, 6, 12 (for the original BNT162b2 group only), and 24 (for the original BNT162b2 group only) months after Dose 2, <sup>d</sup>  <ul style="list-style-type: none"> <li>GMTs at each time point</li> <li>Geometric mean fold rises (GMFRs) from before Dose 1 to each subsequent time point after Dose 2</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>SARS-CoV-2 neutralizing titers</li> </ul>
To describe COVID-19 and severe COVID-19 cases in participants in the <i>selected-dose</i> portion of the study <u>with and without</u> serological or virological evidence of past SARS-CoV-2 infection		<ul style="list-style-type: none"> <li>Confirmed COVID-19 cases</li> <li>Confirmed COVID-19 cases resulting in hospitalization</li> <li>Confirmed severe COVID-19 cases</li> </ul>
To describe MIS-C cases <u>with and without</u> evidence of past SARS-CoV-2 infection in participants in the <i>selected-dose</i> portion of the study		<ul style="list-style-type: none"> <li>Confirmed cases as per CDC criteria</li> </ul>

### Metodologia:

Este é um estudo de Fase 1/2/3 em crianças e adultos jovens saudáveis. O relatório apresentado inclui apenas dados para participantes na faixa etária de 5 a <12 anos para a Fase 1 (definição de dose) e a Fase 2/3 do estudo. Para o grupo de 5 a <12 anos de idade, os níveis de dose da Fase 1 testados foram 10, 20 e 30 µg de BNT162b2 administrado como uma série de 2 doses com 21 dias de intervalo, com 16 participantes inscritos em cada grupo de nível de dose.

O nível de dose selecionado para este grupo de idade foi administrado como uma série de 2 doses com 21 dias de intervalo na Fase 2/3 para aproximadamente 4.500 participantes, que foram



randomizados 2: 1 para receber BNT162b2 10 µg ou placebo (ou seja, total N ~ 3.000 ativos e N ~ 1.500 placebo). Este total inclui os N ~ 2.250 participantes inscritos neste grupo de idade, dos quais os resultados são apresentados no relatório interino encaminhado. Outros 2.250 participantes adicionais foram inscritos neste grupo de idade (começando em agosto de 2021) para acompanhamento de segurança e cujos dados serão relatados posteriormente. Além desses, outros 750 participantes de 5 a <12 anos de idade (randomizados 2: 1 para receber BNT162b2 10 µg ou placebo) serão inscritos (com início previsto para outubro de 2021) para obter amostras de soro para teste de troponina I (a empresa informou que esta análise será incluída em um relatório subsequente).

#### Principais critérios de inclusão e exclusão:

##### Inclusão:

1. Meninos ou meninas de 5 a < 12 anos de idade à randomização, na Visita 1.
2. Participantes saudáveis que foram determinados pelo histórico médico, exame físico e julgamento clínico do investigador para serem elegíveis para inclusão no estudo.

Nota: Participantes saudáveis com doença preexistente estável, definida como doença que não requer mudança significativa na terapia ou hospitalização por agravamento da doença durante as 6 semanas antes da inscrição, podem ser incluídos.

##### Exclusão:

1. Somente fase 1: Diagnóstico anterior de COVID-19, clínico (com base apenas nos sinais/sintomas de COVID-19, se um resultado do NAAT do SARS-CoV-2 não estivesse disponível) ou microbiológico (com base nos sinais / sintomas do COVID-19 e um resultado do NAAT do SARS-CoV-2 positivo).
2. Somente fase 1: infecção conhecida por HIV, vírus da hepatite C (HCV) ou vírus da hepatite B (HBV).
3. Recebimento de medicamentos para prevenção de COVID-19.
4. Diagnóstico anterior ou atual de MIS-C.
5. Outra condição médica ou psiquiátrica, incluindo ideação / comportamento suicida recente (no último ano) ou ativo ou anormalidade laboratorial que pode aumentar o risco de participação no estudo ou, no julgamento do investigador, tornar o participante impróprio para o estudo. Nota: Isso inclui as duas condições que podem ter aumentado o risco associado à administração da intervenção do estudo ou uma condição que pode ter interferido na interpretação dos resultados do estudo.
6. História de reação adversa grave associada a uma vacina e / ou reação alérgica grave (por exemplo, anafilaxia) a qualquer componente da (s) intervenção (ões) do estudo.
7. Indivíduos imunocomprometidos com imunodeficiência conhecida ou suspeita, conforme determinado pela história e / ou exame laboratorial / físico.
8. Indivíduos com história de doença autoimune ou doença autoimune ativa que requer intervenção terapêutica, incluindo, mas não se limitando a lúpus eritematoso sistêmico. Nota: Diabetes tipo 1 estável e hipotireoidismo foram permitidos.
9. Diátese de sangramento ou condição associada a sangramento prolongado que, na opinião do investigador, contraindicaria a injeção intramuscular.



10. Vacinação prévia com qualquer vacina de coronavírus.
11. Indivíduos que receberam tratamento com terapia imunossupressora, incluindo agentes citotóxicos ou corticosteroides sistêmicos, por exemplo, para câncer ou doença autoimune, ou recebimento planejado ao longo do estudo. Se corticosteroides sistêmicos tivessem administrados em curto prazo (<14 dias) para o tratamento de uma doença aguda, os participantes eram inscritos no estudo até que a terapia com corticosteroides fosse descontinuada por pelo menos 28 dias antes da administração da intervenção do estudo. Corticosteroides inalados/nebulizados, intra-articulares, intrabursais ou tópicos (pele ou olhos) foram permitidos.
12. Recebimento de produtos de sangue / plasma, imunoglobulina ou anticorpos monoclonais, 60 dias antes da administração da intervenção do estudo, ou recebimento de qualquer terapia de anticorpo passiva específica para COVID-19, 90 dias antes da administração da intervenção do estudo, ou recebimento planejado ao longo do estudo.

#### Tratamentos administrados:

##### Intervenção

Fase 1: BNT162b2 (10 µg, 20 µg e 30 µg)

Fase 2/3: BNT162b2 (10 µg)

Placebo: solução salina 0,9%

#### Desfechos:

##### *Avaliação de imunogenicidade*

A ponte imunológica - *immunobridging* - foi baseada em respostas de anticorpos neutralizantes SARS-CoV-2 no estudo C4591007 Fase 2/3 (Coorte 1) em participantes de 5-11 anos de idade, em comparação com respostas de anticorpos neutralizantes em um subconjunto do estudo C4591001 em participantes de 16-25 anos de idade, conforme medido por títulos de anticorpos neutralizantes de 50% (NT50, ensaio de microneutralização de mNG SARS-CoV-2) contra a cepa de referência (USA\_WA1 / 2020), após 1 mês da série primária. A análise primária é baseada na população de imunogenicidade avaliável de participantes, sem evidência de infecção prévia por SARS-CoV-2, até 1 mês após a Dose 2.

##### *Desfechos primários e critérios estatísticos de sucesso*

- O sucesso do *immunobridging* com base no GMT foi alcançado se o limite inferior (LL) do IC de 95% para a proporção de GMT (5-11 anos de idade / 16-25 anos de idade) fosse  $> 0,67$ , e a estimativa pontual do GMT  $\geq 1,0$ .
- O sucesso da *immunobridging* com base na taxa de resposta sorológica foi alcançado se o LL do IC de 95% para a diferença nas taxas de resposta sorológica (5-11 anos de idade menos 16-25 anos de



idade) fosse  $>-10\%$ . A resposta sorológica foi definida como um aumento  $\geq 4$  vezes nos títulos neutralizantes de 50% do SARS-CoV-2, desde antes da vacinação (pré-dose 1) até 1 mês após a dose 2.

### ***Avaliação de eficácia***

Um dos objetivos secundários foi avaliar a eficácia do BNT162b2 contra COVID-19 sintomático, confirmado em laboratório, que ocorresse após 7 dias após a Dose 2, em participantes sem evidência de infecção por SARS CoV-2 anterior e em participantes com ou sem evidência de infecção por SARS CoV-2 prévia. Uma análise descritiva foi realizada uma vez acumulados 19 casos confirmados. As definições de caso COVID-19 e COVID-19 grave estão incluídas no Relatório do Estudo.

### ***Avaliação de segurança***

#### *Reatogenicidade (reações adversas locais e sistêmicas solicitadas)*

Os pais dos participantes ou os próprios participantes registraram as avaliações de reatogenicidade e o uso de antipiréticos / analgésicos do Dia 1 ao Dia 7 após cada dose em um diário eletrônico. As avaliações de reatogenicidade incluíram reações solicitadas no local da injeção (dor, vermelhidão, inchaço) e EAs sistêmicos (febre, fadiga, dor de cabeça, calafrios, vômitos, diarreia, dor muscular nova ou agravada e dor nas articulações nova ou agravada).

#### *Eventos adversos não solicitados*

Outras avaliações de segurança incluíram: AEs ocorrendo dentro de 30 minutos após cada dose, AEs não solicitados não graves da Dose 1 a 1 mês após a Dose 2 e SAEs do Dia 1 a 6 meses após a Dose 2, ou a data limite de dados (Fase 1: 16 de julho de 2021; Fase 2/3: 6 de setembro de 2021). Os AEs foram categorizados por frequência e gravidade máxima de acordo com a classe de sistemas de órgãos MedDRA e PT, e a relação com a intervenção do estudo foi avaliada. Os óbitos são registrados ao final do estudo.

#### *Eventos adversos de interesse clínico*

A ocorrência de certos AEs, incluindo linfadenopatia e miocardite / pericardite, foi avaliada como parte da revisão de segurança, bem como AEs adicionais solicitados pela FDA (incluindo anafilaxia, paralisia de Bell, apendicite, exposições e resultados de gravidez e casos de MIS-C).

#### *Populações de análise*

Referente a participantes de 5 a 11 anos de idade

- Segurança: Todos os participantes que receberam pelo menos 1 dose da intervenção do estudo.
- Imunogenicidade disponível: todos os participantes randomizados que receberam pelo menos 1 dose da intervenção do estudo com pelo menos 1 resultado de imunogenicidade válido e determinado após a vacinação.



- **Imunogenicidade avaliável:** Todos os participantes randomizados elegíveis que receberam duas doses da vacina para a qual foram randomizados com a Dose 2 recebida dentro da janela predefinida, têm pelo menos 1 resultado de imunogenicidade válido e determinado da amostra de sangue coletada em uma janela apropriada e não possuem outro desvio de protocolo importante conforme determinado pelo médico.
- **Eficácia avaliável:** Todos os participantes randomizados que receberam todas as vacinas aleatoriamente, com a Dose 2 recebida dentro da janela predefinida (dentro de 19-42 dias após a Dose 1) e não têm outros desvios de protocolo importantes, conforme determinado pelo médico em ou antes de 7 dias após Dose 2.

#### Datas de corte de análise de dados:

- Todos os participantes da Fase 1: 16 de julho de 2021
- Fase 2/3 Coorte 1 (inicial): 6 de setembro de 2021 (inscrição iniciada em 7 de junho de 2021)
- Fase 2/3 Coorte 2: 8 de outubro de 2021 (inscrição iniciada em 26 de agosto de 2021)

#### Métodos estatísticos:

##### *Análise de Imunogenicidade*

Na Fase 1, as respostas imunes foram avaliadas com base nos títulos de neutralização de 50% do SARS-CoV-2 e resumidas como GMTs usando as mesmas metodologias descritas abaixo para a Fase 2/3. Esses resultados foram usados para informar a seleção do nível de dose para prosseguir para a avaliação da Fase 2/3.

Na Fase 2/3, as análises de *immunobridging* foram realizadas para demonstrar que a resposta imune dos participantes de 5 a <12 anos de idade em C4591007 vacinados com BNT162b2 10 µg 1 mês após a Dose 2 não é inferior à observada 1 mês após a Dose 2 nos participantes de 16 a 25 anos de idade que receberam 30 µg de BNT162b2 no estudo de eficácia C4591001.

A análise de *immunobridging* foi baseada em títulos de neutralização de 50% de SARS-CoV-2 em participantes sem evidência prévia de infecção por SARS-CoV-2 até 1 mês após a Dose 2. As amostras para comparação foram testadas simultaneamente no mesmo ensaio. *Immunobridging* com base em GMR e diferença de resposta sorológica foram avaliados sequencialmente. O GMR e seu IC de 95% de 2 lados foram derivados calculando as diferenças nas médias e ICs na escala logarítmica natural dos títulos com base na distribuição t de Student e, em seguida, exponenciando os resultados. A diferença nas médias na escala logarítmica natural foi de 5 a <12 anos menos 16 a 25 anos. O sucesso da *immunobridging* com base no GMR foi declarado se o limite inferior do IC de 95% dos dois lados para o GMR fosse maior que 0,67 e a estimativa pontual do GMR fosse  $\geq 0,8$  (conforme pré-especificado no protocolo) ou  $\geq 1$  (conforme solicitado pela FDA).

A sororesposta foi definida como um aumento  $\geq 4$  vezes da linha de base (antes da dose 1). Se a medição da linha de base estivesse abaixo de LLOQ, a medida pós-vacinação de  $\geq 4 \times$  LLOQ foi



considerada resposta sorológica. Para a avaliação da sororesposta foi apresentada a diferença nas porcentagens de participantes (5 a <12 anos menos 16 a 25 anos) que alcançaram sororesposta em títulos neutralizantes de SARS-CoV-2, 1 mês após a Dose 2. O IC de 95% bilateral associado para a diferença na porcentagem foi calculado usando o método de Miettinen e Nurminen. O sucesso de *immunobridging* para resposta sorológica foi declarado se o limite inferior do IC de 95% dos dois lados para a diferença na taxa de resposta sorológica fosse maior que -10%, desde que o sucesso de *immunobridging* com base no GMR fosse alcançado.

Os GMTs foram calculados como a média dos resultados do ensaio após fazer a transformação do logaritmo e, em seguida, exponenciar a média para expressar os resultados na escala original. ICs de 95% bilaterais foram obtidos tomando as transformações de log dos resultados do ensaio, calculando o IC de 95% com referência à distribuição t de Student e, em seguida, exponenciando os limites de confiança.

Os GMFRs foram calculados como a média da diferença dos resultados do ensaio transformados logaritmicamente (ponto de tempo posterior menos ponto de tempo anterior) e exponenciando a média. Os ICs de 95% bilaterais associados foram obtidos construindo ICs usando a distribuição t de Student para a diferença média na escala de logaritmo e exponenciando os limites de confiança.

O IC exato de 95% dos dois lados para desfechos binários para cada grupo foi calculado usando a distribuição F (Clopper-Pearson).

Os títulos abaixo do LLOQ foram definidos como  $0,5 \times \text{LLOQ}$  para todas as outras análises, exceto para a sororesposta.

### *Análise de Eficácia*

Os métodos de análise de eficácia planejados são descritos resumidamente aqui. Essas análises baseadas em eventos serão relatadas como uma análise de suporte quando pelo menos 22 casos COVID-19 confirmados forem acumulados para conduzir as análises pré-especificadas.

A população de eficácia avaliável é a população de análise primária para todas as análises de eficácia. Também serão realizadas análises adicionais com base na população de eficácia totalmente disponível (intenção de tratar modificada [mITT]).

A eficácia da vacina (VE) contra COVID-19 confirmado 7 dias após a Dose 2 é estimada por  $100 \times (1 - \text{IRR})$ , onde IRR é a razão calculada entre a taxa de doença COVID-19 confirmada por 1000 pessoas-ano de acompanhamento cego em o grupo da vacina ativa e a taxa de doença correspondente no grupo do placebo. VE e o IC de 95% dos dois lados associado, derivado do método Clopper-Pearson ajustado para o tempo de vigilância, estão incluídos nas análises de eficácia.

Além das análises de VE realizadas usando a definição de caso por protocolo, estatísticas descritivas (contagens, porcentagens e os ICs de 95% de Clopper-Pearson associados) são planejadas para serem fornecidas para casos COVID-19 graves (conforme definido pela FDA), para todos os casos (independentemente da gravidade) e casos graves de COVID-19, conforme definido pelo CDC.



### Disposição de participantes da Fase 2/3:

A disposição dos participantes nos diferentes conjuntos de populações avaliadas está disponível na Tabela 3.

#### *Coorte 1 (inscrição inicial)*

A Coorte 1 foi composta por 1.538 no grupo BNT162b2 10 µg e 757 participantes no grupo placebo; 11(0,7%) participantes do grupo BNT162b2 e 6 (0,8%) participantes do grupo placebo não receberam nenhum agente do estudo. Dois (0,1%) participantes do grupo BNT162b2 e dois (0,3%) participantes do placebo interromperam a vacinação antes do acompanhamento de 1 mês após a Dose 2; nenhum resultou de um EA. Três participantes completaram 12 anos de idade durante o estudo e tornaram-se elegíveis para receber 30 µg de BNT162b2 nos EUA; dois desses participantes receberam duas doses de 10 µg de BNT162b2 antes da fase de desmascaramento, e o outro participante recebeu ambas as doses de placebo antes do desmascaramento e retirou-se para receber uma vacina COVID-19 fora do estudo; os dados desses participantes foram incluídos nas análises de desfecho até o tempo do desmascaramento.

#### *População de segurança:*

ARs solicitados, AEs, SAEs e AEs não solicitados de interesse clínico foram avaliados em um total de 2.268 participantes (1.518 indivíduos 10 µg BNT162b2, 750 indivíduos placebo) de 5 a 11 anos de idade; mais de 95% dos participantes em cada grupo de estudo completaram pelo menos 2 meses de acompanhamento de segurança após a Dose 2. Cinco participantes do grupo BNT162b2 e seis do grupo placebo se retiraram do estudo, principalmente devido à retirada voluntária.

#### *Grupo comparador para imunogenicidade:*

O grupo comparador para análises de ponte imunológica consistiu em 300 participantes avaliáveis de 16-25 anos de idade que receberam ambas as doses de BNT162b2 30 µg e foram selecionados aleatoriamente do estudo de Fase 2/3 C4591001.



**Tabela 3.** Disposição de das populações de imunogenicidade, fase 2/3, participantes 5-11 anos (estudo C4591007 coorte 1) e participantes de 16-25 anos (estudo (C4591001).

<b>Disposition</b>	<b>5-11 years of age BNT162b2 (10 µg) n (%)</b>	<b>5-11 years of age Placebo n (%)</b>	<b>16-25 years of age BNT162b2 (30 µg) n (%)</b>
Randomized to receive BNT162b2 <sup>a</sup>	322 (100.0)	163 (100.0)	300 (100.0)
All-available immunogenicity population	311 (96.6)	156 (95.7)	286 (95.3)
Excluded because they did not have at least 1 valid and determinate immunogenicity result after vaccination	11 (3.4)	7 (4.3)	13 (4.3)
Evaluable immunogenicity population	294 (91.3)	147 (90.2)	273 (91.0)
Without evidence of infection up to 1 month after Dose 2 <sup>b</sup>	264 (82.0)	130 (79.8)	253 (84.3)
Subjects excluded from evaluable immunogenicity population	28 (8.7)	16 (9.8)	27 (9.0)
Reason for exclusion (subjects may have been excluded for >1 reason)			
Did not receive 2 doses of the vaccine as randomized	3 (0.9)	1 (0.6)	0
Did not receive Dose 2 within 19 to 42 days after Dose 1	3 (0.9)	2 (1.2)	3 (1.0)
Did not have at least 1 valid and determinate immunogenicity result within 28 to 42 days after Dose 2	13 (4.0)	14 (8.6)	21 (7.0)
Did not have blood draw at 1 month after Dose 2 visit	7 (2.2)	6 (3.7)	8 (2.7)
1 Month after Dose 2 blood draw outside of window (28-42 days after Dose 2)	6 (1.9)	8 (4.9)	13 (4.3)
Had important protocol deviation(s) as determined by the clinician	10 (3.1)	0	4 (1.3)

%:n/N. n = number of participants with the specified characteristic. N = number of randomized participants in the specified group; this value is the denominator for the percentage calculations.

a. Participants who had no serological or virological evidence (prior to the 1-month post-Dose 2 blood sample collection) of past SARS-CoV-2 infection (i.e., N-binding antibody [serum] negative at pre-Dose 1 and at 1 month post-Dose 2, SARS-CoV-2 not detected by NAAT [nasal swab] at pre-Dose 1 and pre-Dose 2, and negative NAAT [nasal swab] result at any unscheduled visit prior to the 1-month post-Dose 2 blood sample collection) and had no medical history of COVID-19 were included in the analysis.

b. Participants may have been excluded for more than 1 reason.

### *Comorbidades na linha de base*

Participantes com qualquer comorbidade, incluindo obesidade, constituíram 20,6% do grupo BNT162b2 e 20,3% do grupo placebo. As comorbidades mais comuns no início do estudo no grupo Coorte 1 BNT162b2 foram obesidade (11,5%), asma (7,8%), distúrbios neurológicos (1,3%) e doença cardíaca congênita (1,0%). Outras comorbidades incluíram diabetes em 2 participantes (0,2%) e um participante cada (0,1%) para leucemia linfocítica aguda (condições imunocomprometedoras), fibrose cística e doença falciforme.

As características demográficas foram semelhantes entre a Coorte 2 e a Coorte 1. No geral, 11,1% dos participantes eram obesos. Comorbidades, incluindo obesidade, foram encontradas em 19,9% dos participantes. Assim como na Coorte 1, as comorbidades mais comuns foram asma, distúrbios neurológicos e cardiopatias congênitas.



### Características demográficas e de linha de base

As características demográficas para a população de segurança de Fase 2/3 do estudo C4591007 Coorte 1 estão resumidas na Tabela 4 abaixo. No geral, os participantes eram predominantemente brancos, com idade média de aproximadamente 8 anos. Do grupo que recebeu BNT162b2, 11,5% eram obesos, 8,8% tinham evidências de infecção prévia por SARS-CoV-2 e 20,6% tinham comorbidades que os colocavam em risco aumentado de COVID-19 grave. Mais de 70% dos participantes foram inscritos nos Estados Unidos.

**Tabela 4.** Características demográficas e de base, fase 2/3, participantes de 5-11 anos, população de segurança, estudo C4591007 coorte 1.

Characteristic	C4591007 BNT162b2 10 µg (N <sup>a</sup> =1518) n <sup>b</sup> (%)	C4591007 Placebo (N <sup>a</sup> =750) n <sup>b</sup> (%)
Sex: Male	799 (52.6)	383 (51.1)
Sex: Female	719 (47.4)	367 (48.9)
Race: White	1204 (79.3)	586 (78.1)
Race: Black or African American	89 (5.9)	58 (7.7)
Race: American Indian or Alaska Native	12 (0.8)	3 (0.4)
Race: Asian	90 (5.9)	47 (6.3)
Race: Native Hawaiian or other Pacific Islander	<1%	<1%
Race: Multiracial	109 (7.2)	49 (6.5)
Race: Not reported	9 (0.6)	7 (0.9)
Ethnicity: Hispanic or Latino	319 (21.0)	159 (21.2)
Ethnicity: Not Hispanic or Latino	1196 (78.8)	591 (78.8)
Ethnicity: Not reported	<1%	<1%
Age: Mean years (SD)	8.2 (1.93)	8.1 (1.97)
Age: Median (years)	8.0	8.0
Obese <sup>c</sup> : Yes	174 (11.5)	92 (12.3)
Obese <sup>c</sup> : No	1343 (88.5)	658 (87.7)
Obese <sup>c</sup> : Missing	<1%	<1%
Baseline Evidence of Prior SARS-CoV-2 Infection: Negative <sup>e</sup>	1385 (91.2)	685 (91.3)
Baseline Evidence of Prior SARS-CoV-2 Infection: Positive <sup>f</sup>	133 (8.8)	65 (8.7)
Comorbidities <sup>d</sup> : Yes	312 (20.6)	152 (20.3)
Comorbidities <sup>d</sup> : No	1206 (79.4)	598 (79.7)
Country: Finland	158 (10.4)	81 (10.8)
Country: Poland	125 (8.2)	60 (8.0)
Country: Spain	162 (10.7)	78 (10.4)
Country: United States	1073 (70.7)	531 (70.8)

Abbreviations: BMI = body mass index; COVID-19 = coronavirus disease 2019; NAAT = nucleic acid amplification test; N-binding = SARS-CoV-2 nucleoprotein-binding; SARS-CoV-2 = severe acute respiratory syndrome coronavirus 2.

a. N = number of participants in the specified group. This value is the denominator for the percentage calculations.

b. n = Number of participants with the specified characteristic.

c. Obese is defined as a body mass index (BMI) at or above the 95<sup>th</sup> percentile according to the growth chart. Refer to the CDC growth charts at [https://www.cdc.gov/growthcharts/html\\_charts/bmiagerev.htm](https://www.cdc.gov/growthcharts/html_charts/bmiagerev.htm).

d. Number of participants who have 1 or more comorbidities that increase the risk of severe COVID-19 disease: defined as participants who had at least one of the prespecified comorbidities based on MMWR 69(32);1081-1088 and/or obesity (BMI ≥ 95<sup>th</sup> percentile).

e. Negative N-binding antibody result and negative NAAT result at pre-Dose 1 and no medical history of COVID-19.

f. Positive N-binding antibody result at pre-Dose 1, positive NAAT result at pre-Dose 1, or medical history of COVID-19.

As características demográficas da Coorte 2 foram semelhantes às da Coorte 1.



Grupo comparador para imunogenicidade: Os 300 participantes com idades entre 16-25 anos do estudo C4591001 eram de locais nos Estados Unidos (64%), Argentina (18%), Brasil (12%) e África do Sul / Turquia / Alemanha (6% total combinado).

Menos de 0,8% dos participantes em ambos os grupos recebeu vacinas não COVID-19 durante o estudo; a maioria eram imunizações pediátricas de rotina, incluindo difteria, coqueluche, tétano, vacina contra papilomavírus humano e vacina meningocócica.

### Resultados de imunogenicidade:

#### *Objetivo primário de imunogenicidade*

A imunogenicidade do BNT162b2 foi avaliada com base em análises de GMTs e taxas de resposta sorológica para títulos de anticorpos neutralizantes para a cepa de referência (USA\_WA1 / 2020).

#### *GMTs de títulos de anticorpos neutralizantes para a cepa de referência*

Entre os participantes na população de imunogenicidade avaliável sem evidência anterior de infecção por SARS-CoV-2 até 1 mês após a Dose 2, a proporção de SARS-CoV-2 neutralizando 50% GMT em crianças de 5-11 anos (10 µg cada dose) em comparação para indivíduos de 16-25 anos (30 µg cada dose) foi de 1,04 (IC de 95%: 0,93, 1,18). O limite inferior do IC de 95% bilateral para GMR foi > 0,67 e a estimativa pontual foi  $\geq 1$ , que atendeu aos critérios solicitados pela FDA (Tabela 5).

**Tabela 5.** GMTs neutralizantes de SARS-CoV-2 (NT50)<sup>a</sup> um mês pós série primária na fase 2/3 em indivíduos de 5-11 anos do estudo C4591007 e da população de 16-25 anos do estudo C4591001, população avaliável para imunogenicidade.

GMT (95% CI) 5-11 Years of Age Study C4591007 N° = 264	GMT (95% CI) 16-25 Years of Age Study C4591001 N° = 253	GMT Ratio (95% CI) (5-11 Years of Age / 16-25 Years of Age) <sup>d</sup>
1197.6 (1106.1, 1296.6)	1146.5 (1045.5, 1257.2)	1.04 (0.93, 1.18)

a. SARS-CoV-2 mNeonGreen virus microneutralization assay (SARS-CoV-2 mNG NT), reference strain: recombinant USA\_WA1/2020. NT50= 50% neutralizing titer.

b. Evaluable immunogenicity population pertaining to Phase 2/3 BNT162b2 participants 5-11 years of age (study C4591007) and Phase 2/3 BNT162b2 participants 16-25 years of age (study C4591001).

c. N = Number of Phase 2/3 participants with valid and determinate assay results for the specified assay at the given dose/sampling time point within specified window.

d. Immunobridging statistical success is declared if the lower limit of the 2-sided 95% CI for the GMT ratio is greater than 0.67 and the point estimate of the GMT ratio is  $\geq 1.0$ .

#### *Taxas de resposta sorológica de anticorpos neutralizantes à cepa de referência*

As taxas de resposta sorológica entre participantes sem evidência de infecção anterior por SARS-CoV-2 até 1 mês após a Dose 2 são apresentadas na Tabela 6 abaixo. Crianças de 5 a 11 anos de idade tiveram taxa de resposta sorológica semelhante (medida desde antes da vacinação até 1 mês após a



Dose 2) em indivíduos de 16 a 25 anos de idade. A diferença entre os dois grupos de idade foi de 0,0% (IC 95%: -2,0%, 2,2%). O limite inferior do IC de 95% para a diferença na taxa de resposta sorológica foi de -2,0%, que foi maior do que a margem pré-especificada de -10% e, portanto, o *immunobridging* com base na taxa de resposta sorológica foi atingido (Tabela 6).

**Tabela 6.** Taxas de sororresposta <sup>a,b</sup> um mês após a série primária na fase 2/3 em indivíduos de 5-11 anos do estudo C4591007 e da população de 16-25 anos do estudo C4591001, população avaliável para imunogenicidade.

Seroresposta 5-11 Years of Age Study C4591007 % <sup>d</sup> (95% CI) N= 264	Seroresposta 16-25 Years of Age Study C4591001 % <sup>d</sup> (95% CI) N= 253	% Difference in Seroresposta Rate (Age Group 5-11 Years minus Age Group 16-25 Years) <sup>e</sup> (95% CI)
99.2  (97.3, 99.9)	99.2  (97.2, 99.9)	0  (-2.0, 2.2)

a. SARS-CoV-2 mNeonGreen virus microneutralization assay-NT50, reference strain: recombinant USA\_WA1/2020.

b. Seroresposta definida as at least 4-fold rise relative to pre-Dose 1; if the baseline measurement was below LLOQ, a postvaccination titer of  $\geq 4 \times$  LLOQ was considered a seroresposta.

c. Evaluable immunogenicity population pertaining to Phase 2/3 BNT162b2 participants 5-11 years of age (study C4591007) and Phase 2/3 BNT162b2 participants 16-25 years of age (study C4591001).

d. %: n/N. n = number of participants with seroresposta for the given assay at the given dose/sampling time point. N = Number of subjects with valid and determinate assay results for the specified assay within the specified window for blood samples collected at baseline (pre-Dose 1) and 1 month after primary series.

e. Immunobridging statistical success is declared if the lower limit of the 2-sided 95% CI for the difference in percentages of participants with seroresposta is  $> -10\%$ .

### *Análises exploratórias de imunogenicidade contra a variante Delta*

Em resposta à solicitação da FDA de dados de imunogenicidade para apoiar a eficácia de uma série primária de 10 µg BNT162b2 contra a variante Delta, a Pfizer apresentou análises descritivas exploratórias de dados de um subconjunto de participantes selecionados aleatoriamente (34 recipientes de BNT162b2, 4 recipientes de placebo) sem evidência de infecção até 1 mês após a dose 2 (Tabela 7). Estes dados foram gerados usando ensaios de neutralização de redução de placa SARS-CoV-2 não validados com a cepa de referência (USA-WA1 / 2020) e a variante Delta; a sensibilidade relativa dos dois ensaios não é conhecida.



**Tabela 7.** GMTs neutralizantes de SARS-CoV-2<sup>a</sup> pré-dose 1 e um mês pós-série primária na coorte 1 de participantes de 5-11 anos na fase 2/3, sem evidência de infecção prévia por SARS-CoV-2 até um mês após a série primária, população avaliável para imunogenicidade<sup>b</sup>.

Assay Target	Time Point	BNT162b2 10 µg	Placebo
		N=34 GMT (95% CI)	N=4 GMT (95% CI)
Reference strain	Pre-Dose 1	10.0 (10.0, 10.0)	10.0 (10.0, 10.0)
	1 month post-Dose 2	365.3 (279.0, 478.4)	10.0 (10.0, 10.0)
Delta variant	Pre-Dose 1	10.0 (10.0, 10.0)	10.0 (10.0, 10.0)
	1 month post-Dose 2	294.0 (214.6, 405.3)	10.0 (10.0, 10.0)

a. SARS-CoV-2 plaque reduction neutralization assay, SARS-CoV-2 strains: recombinant USA\_WA1/2020 (reference), B.1.617.2 (Delta)

b. N = number of participants with valid and determinate assay results for the specified assays at the given dose/sampling time point. Participants with no serological or virological evidence of SARS-CoV-2 infection: defined as N-binding antibody [serum] negative from pre-Dose 1 to 1 month post-Dose 2, SARS-CoV-2 not detected by NAAT [nasal swab] prior to Dose 1 and Dose 2, and negative NAAT [nasal swab] result at any unscheduled visit prior to 1-month post-Dose 2, and no medical history of COVID-19.

### Resultados de eficácia:

A Pfizer apresentou dados de eficácia descritivos suplementares para participantes da Fase 2/3 da Coorte 1 de 5 a 11 anos de idade, com base em um total de 19 casos confirmados de COVID-19 sintomáticos ocorrendo pelo menos 7 dias após a Dose 2, acumulados até o corte de dados de 8 de outubro de 2021. A população de eficácia avaliável incluiu 1.450 participantes randomizados para BNT162b2 e 736 participantes randomizados para placebo, dos quais 1305 BNT162b2 e 663 participantes com placebo não tinham evidência de infecção por SARS-CoV-2 desde a pré-dose 1 até 7 dias após a Dose 2.

Em participantes de 5-11 anos de idade sem evidência de infecção por SARS-CoV-2 antes da Dose 2, a VE observada contra COVID-19 confirmado ocorrendo pelo menos 7 dias após a Dose 2 foi de 90,7% (IC 95%: 67,7%, 98,3 %), com 3 casos COVID-19 no grupo BNT162b2 em comparação com 16 no grupo placebo (2: 1 randomização BNT162b2 para placebo). Todos os casos de COVID-19 ocorreram em crianças sem história prévia de infecção. Nenhum desses casos atendeu aos critérios de infecção grave. A maioria dos casos ocorreu em julho-agosto de 2021. Comorbidades no início do estudo (incluindo obesidade) estavam presentes em um total de 20,1% dos casos. Nenhuma análise de sequência de vírus estava disponível para determinar se esses casos foram causados pela variante Delta ou outra variante.



## Resultados de segurança:

### *Visão geral dos eventos adversos: Fase 2/3*

Na Coorte 1 do estudo C4591007 Fase 2/3, os dados do diário eletrônico foram coletados de 1.511 indivíduos do grupo BNT162b2 e 749 indivíduos do grupo placebo para a reatogenicidade (reações locais e sistêmicas). No geral, as reações no local da injeção que ocorreram em até 7 dias após a vacinação com BNT162b2 foram comuns, ocorrendo em aproximadamente 75% dos participantes após a Dose 1 ou Dose 2. EAs sistêmicos ocorreram em aproximadamente 50% dos indivíduos vacinados com BNT162b2.

Nenhum participante da Coorte 1 desistiu por causa de AEs, e não houve mortes relatadas. Os SAEs ocorreram em um participante de cada um dos grupos BNT162b2 e placebo, e nenhum foi considerado pelo investigador ou FDA como relacionado ao agente investigacional. Os AEs não solicitados imediatos foram raros neste estudo, ocorrendo em 0,3% ou menos após a Dose 1 ou a Dose 2 (Tabela 8).

**Tabela 8.** Visão de segurança, fase 2/3 coortes 1 e 2, participantes de 5-11 anos, população de segurança, estudo C4591007.

Event	BNT162b2 10 µg n/N (%)	Placebo n/N (%)
<b>Immediate unsolicited AE within 30 minutes after vaccination</b>		
Dose #1	3/1518 (0.2)	3/750 (0.4)
Dose #2	4/1515 (0.3)	2/746 (0.3)
<b>Solicited injection site reaction within 7 days</b>		
Dose #1	1150/1511 (76.1)	254/749 (33.9)
Dose #2	1096/1501 (73.0)	237/741 (32.0)
<b>Solicited systemic AR within 7 days</b>		
Dose #1	715/1511 (47.3)	334/749 (44.6)
Dose #2	771/1501 (51.4)	272/741 (36.7)
<b>From Dose 1 through 1 month after Dose 2 (cohort 1)<sup>a</sup></b>		
Any AE	166/1518 (10.9)	69/750 (9.2)
Unsolicited non-serious AE	166/1518 (10.9)	68/750 (9.1)
<b>From Dose 1 through 1 month after Dose 2 (cohort 2)<sup>a</sup></b>		
Any AE	115/1591 (7.2)	50/788 (6.3)
Unsolicited non-serious AE	113/1591 (7.1)	50/788 (6.3)
<b>From Dose 1 through cut-off date<sup>b</sup> or participant unblinding<sup>c</sup></b>		
Withdrawal due to AEs	1/3109 (<0.1)	0/1538 (0.0)
SAE	4/3109 (0.1)	1/1538 (0.1)
Deaths	0/3109 (0.0)	0/1538 (0.0)

Note: MedDRA (v24.0) coding dictionary applied.

Note: Immediate AE refers to an AE reported in the 30-minute observation period after vaccination.

%.n/N. n = Number of participants with the specified characteristic. N = number of administered participants in the specified group; this value is the denominator for the percentage calculations.

a. For cohort 1, 95% of participants had at least 2 months follow-up. For cohort 2, 71% of participants had at least 2 weeks follow-up.

b. Oct 8, 2021 for all participants (cohort 1 and cohort 2), N=3109 is the total N for BNT162

c. Three participants (2 BNT162b2, 1 placebo) turned 12 years of age during the course of the study and eligible to received 30 µg BNT162b2 under EUA; for this reason, the participants were unblinded to their treatment assignment.



### *AEs imediatos*

Entre os 1.518 participantes da Coorte 1 que receberam a Dose 1 de BNT162b2, um total de 3 relatou qualquer EA imediato, e todos tinham dor no local da injeção. Após a Dose 2, 4 participantes experimentaram um EA imediato, incluindo 1 com náusea, 1 com dor no local da injeção, 1 com eritema no local da injeção e 1 com eritema (cutâneo e subcutâneo).

### *Reações adversas solicitadas*

As reações adversas locais solicitadas geralmente ocorreram mais comumente após a Dose 2 e incluíram dor (71%), eritema (18,5%) e edema no local da aplicação (15,3%). As reações adversas sistêmicas também ocorreram com mais frequência após a Dose 2 e incluíram fadiga (39,4%), dor de cabeça (28,0%) e dor muscular (11,7%). A maioria das reações locais e sistêmicas foi de gravidade leve a moderada, com início mediano 2 dias após a vacinação e resolvidas em 1 a 2 dias após o início. As taxas de reações adversas locais e sistêmicas em crianças de 5 a 11 anos de idade foram geralmente semelhantes às de indivíduos com 12 ou mais anos de idade inscritos no estudo C4591001, com dor no local da injeção ligeiramente menor no grupo de 5 a 11 anos de idade, mas com incidência de eritema e edema no local da aplicação ligeiramente mais elevados. Reações adversas sistêmicas, como febre, fadiga, dor de cabeça, calafrios e dores musculares foram geralmente relatadas com menos frequência e foram mais leves em gravidade no grupo de 5 a 11 anos, em comparação com indivíduos de 12 anos ou mais.

As frequências de reações adversas locais e sistêmicas em até 7 dias após cada vacinação em participantes com dados avaliáveis de diário eletrônico estão resumidas nas Tabelas 9, 10 e 11 abaixo.

**Tabela 9.** Frequência de reações locais solicitadas entro de 7 dias após cada dose, fase 2/3 coorte 1, participantes de 5-11 anos, população de segurança<sup>a</sup>, estudo C4591007.

Event	BNT162b2 10µg	Placebo	BNT162b2 10µg	Placebo
	Dose 1 N=1,511 %	Dose 1 N=748 %	Dose 2 N=1,501 %	Dose 2 N=740 %
Pain at the injection site <sup>b</sup>				
Any <sup>d</sup>	74.1	31.3	71.0	29.5
Mild	58.9	27.3	52.8	25.9
Moderate	14.9	4.0	17.8	3.5
Severe	0.3	0.0	0.3	0.0
Redness <sup>c</sup>				
Any <sup>d</sup>	14.7	5.7	18.5	5.4
Mild	9.5	4.9	9.5	4.2
Moderate	5.2	0.8	8.8	1.2
Severe	0.0	0.0	0.2	0.0



**Tabela 9.** Frequência de reações locais solicitadas entro de 7 dias após cada dose, fase 2/3 coorte 1, participantes de 5-11 anos, população de segurança<sup>a</sup>, estudo C4591007 - continuação.

Swelling <sup>c</sup>				
Any <sup>d</sup>	10.5	2.7	15.3	2.7
Mild	5.6	1.7	7.8	2.0
Moderate	4.8	0.9	7.5	0.7
Severe	0.1	0.0	0.0	0.0

%:n/N. n=number of participants in the specified age group with the specified reaction. N=number of participants in the specified age group reporting at least 1 yes or no response for the specified reaction after the specified dose; the N used in the percentage calculations for redness and swelling were 749 after Dose 1 and 741 after Dose 2 in the placebo group, due to an e-diary error.

a. Randomized participants in the specified age group who received at least 1 dose of the study intervention.

b. Mild: does not interfere with activity; moderate: interferes with activity; severe: prevents daily activity.

c. Mild: 0.5 to ≤2.0 cm; moderate: 2.0 to ≤7.0 cm; severe: >7.0 cm.

d. Any local reaction: any redness >0.5 cm, any swelling >0.5 cm, or any pain at the injection site.

**Tabela 10.** Frequência de reações sistêmicas solicitadas entro de 7 dias após a dose 2, fase 2/3 coorte 1, participantes de 5-11 anos, população de segurança, estudo C4591007.

Event	BNT162b2 10µg Dose 1 N=1,511	Placebo Dose 1 N=748	BNT162b2 10µg Dose 2 N=1,501	Placebo Dose 2 N=740
	%	%	%	%
Fever				
≥38.0°C	2.5	1.3	6.5	1.2
≥38.0°C to 38.4°C	1.5	0.5	3.4	0.7
>38.4°C to 38.9°C	0.8	0.7	2.5	0.4
>38.9°C to 40.0°C	0.2	0.1	0.5	0.1
>40.0°C	0.0	0.0	0.1	0.0
Fatigue <sup>b</sup>				
Any <sup>e</sup>	33.6	31.3	39.4	24.3
Mild	22.0	20.1	21.4	13.0
Moderate	11.3	11.1	17.3	11.2
Severe	0.3	0.1	0.7	0.1
Headache <sup>b</sup>				
Any <sup>e</sup>	22.4	24.1	28.0	18.6
Mild	16.5	17.5	18.7	12.6
Moderate	5.8	6.0	9.1	6.1
Severe	0.1	0.5	0.2	0.0
Chills <sup>b</sup>				
Any <sup>e</sup>	4.6	4.7	9.8	4.3
Mild	3.6	4.0	7.0	3.2
Moderate	1.1	0.7	2.7	0.9
Severe	0.0	0.0	0.1	0.1
Vomiting <sup>c</sup>				
Any <sup>e</sup>	2.2	1.5	1.9	0.8
Mild	1.7	1.5	1.8	0.8
Moderate	0.5	0.0	0.1	0.0
Severe	0.0	0.0	0.0	0.0
Diarrhea <sup>d</sup>				
Any <sup>e</sup>	5.9	4.1	5.3	4.7
Mild	5.2	4.1	4.8	4.3
Moderate	0.7	0.0	0.5	0.4
Severe	0.0	0.0	0.0	0.0



**Tabela 10.** Frequência de reações sistêmicas solicitadas entro de 7 dias após a dose 2, fase 2/3 coorte 1, participantes de 5-11 anos, população de segurança, estudo C4591007 – continuação.

Event	BNT162b2 10µg Dose 1 N=1,511 %	Placebo Dose 1 N=748 %	BNT162b2 10µg Dose 2 N=1,501 %	Placebo Dose 2 N=740 %
New or worsened muscle pain <sup>b</sup>				
Any <sup>e</sup>	9.1	6.8	11.7	7.4
Mild	6.4	4.7	7.7	5.1
Moderate	2.6	2.1	3.9	2.3
Severe	0.1	0.0	0.1	0.0
New or worsened joint pain <sup>b</sup>				
Any <sup>e</sup>	3.3	5.5	5.2	3.6
Mild	2.3	4.1	3.8	2.7
Moderate	1.1	1.3	1.4	0.9
Severe	0.0	0.0	0.0	0.0
Use of antipyretic or pain medication <sup>f</sup>	14.4	8.3	19.7	8.1

%: n/N. n = Number of participants with the specified reaction. N = Number of participants reporting at least 1 yes or no response for the specified reaction after the specified dose; the N used in the percentage calculations for fever and use of antipyretic or pain medication were 749 after Dose 1 and 741 after Dose 2 in the placebo group, due to an e-diary error.

a. All participants in the specified age group who received at least 1 dose of the study intervention.

b. Mild: does not interfere with activity; Moderate: some interference with activity; Severe: prevents daily activity.

c. Mild: 1 to 2 times in 24 hours; Moderate: >2 times in 24 hours; Severe: requires intravenous hydration.

d. Mild: 2 to 3 loose stools in 24 hours; Moderate: 4 to 5 loose stools in 24 hours; Severe: 6 or more loose stools in 24 hours.

e. Any systemic event: any fever ≥38.0°C, any fatigue, any vomiting, any chills, any diarrhea, any headache, any new or worsened muscle pain, or any new or worsened joint pain.

f. Severity was not collected for use of antipyretic or pain medication.

**Tabela 11.** Características de reações adversas locais e sistêmicas solicitadas, fase 2/3 coorte 1, participantes de 5-11 anos, população de segurança, grupo de vacina da forma como administrado, estudo C4591007.

**Table 12. Characteristics of Solicited Local and Systemic Adverse Reactions, Phase 2/3 Cohort 1, Participants 5-11 Years, Safety Population, Vaccine Group as Administered, Study C4591007**

Event	BNT162b2 10 µg Dose 1 n <sup>a</sup> /N <sup>b</sup>	Placebo Dose 1 n <sup>a</sup> /N <sup>b</sup>	BNT162b2 10 µg Dose 2 n <sup>a</sup> /N <sup>b</sup>	Placebo Dose 2 n <sup>a</sup> /N <sup>b</sup>
<b>Any solicited local reaction</b>				
Day of onset: median (min, max)	1.0 (1, 6)	1.0 (1, 6)	1.0 (1, 7)	1.0 (1, 7)
Duration: median (min, max)	2.0 (1, 10)	1.0 (1, 10)	2.0 (1, 11)	1.0 (1, 12)
Persisted beyond 7 days	11/1511	9/749	8/1501	5/741
<b>Redness</b>				
Day of onset: median (min, max)	2.0 (1, 7)	2.0 (1, 5)	2.0 (1, 6)	1.0 (1, 5)
Duration: median (min, max)	1.0 (1, 10)	1.0 (1, 8)	2.0 (1, 10)	1.0 (1, 11)
Persisted beyond 7 days	4/1511	1/749	2/1501	1/741
<b>Swelling</b>				
Day of onset: median (min, max)	2.0 (1, 4)	1.0 (1, 7)	2.0 (1, 4)	1.0 (1, 5)
Duration: median (min, max)	1.0 (1, 8)	1.0 (1, 9)	2.0 (1, 10)	1.0 (1, 12)
Persisted beyond 7 days	1/1511	1/749	2/1501	2/741
<b>Pain at injection site</b>				
Day of onset: median (min, max)	1.0 (1, 6)	1.0 (1, 6)	1.0 (1, 7)	1.0 (1, 7)
Duration: median (min, max)	2.0 (1, 10)	1.0 (1, 10)	2.0 (1, 11)	1.5 (1, 12)
Persisted beyond 7 days	7/1511	8/748	6/1501	5/740
<b>Any solicited systemic reaction</b>				
Day of onset: median (min, max)	2.0 (1, 7)	1.0 (1, 7)	2.0 (1, 7)	2.0 (1, 7)
Duration: median (min, max)	1.0 (1, 22)	1.0 (1, 19)	1.0 (1, 51)	1.0 (1, 10)
Persisted beyond 7 days	29/1511	15/749	30/1501	13/741



**Tabela 11.** Características de reações adversas locais e sistêmicas solicitadas, fase 2/3 coorte 1, participantes de 5-11 anos, população de segurança, grupo de vacina da forma como administrado, estudo C4591007 – continuação.

	BNT162b2 10 µg Dose 1	Placebo Dose 1	BNT162b2 10 µg Dose 2	Placebo Dose 2
<b>Fever</b>				
Day of onset: median (min, max)	2.0 (2, 7)	2.5 (1, 7)	2.0 (1, 7)	6.0 (2, 7)
Duration: median (min, max)	1.0 (1, 3)	1.0 (1, 3)	1.0 (1, 5)	1.0 (1, 5)
Persisted beyond 7 days	0	0	0	0
<b>Fatigue</b>				
Day of onset: median (min, max)	2.0 (1, 7)	1.0 (1, 7)	2.0 (1, 7)	2.0 (1, 7)
Duration: median (min, max)	1.0 (1, 21)	2.0 (1, 9)	1.0 (1, 14)	1.0 (1, 10)
Persisted beyond 7 days	16/1511	7/748	17/1501	6/740
<b>Headache</b>				
Day of onset: median (min, max)	2.0 (1, 7)	2.0 (1, 7)	2.0 (1, 7)	2.0 (1, 7)
Duration: median (min, max)	1.0 (1, 22)	1.0 (1, 19)	1.0 (1, 51)	1.0 (1, 9)
Persisted beyond 7 days	12/1511	9/748	10/1501	6/740
<b>Chills</b>				
Day of onset: median (min, max)	2.0 (1, 7)	2.0 (1, 7)	2.0 (1, 7)	2.0 (1, 7)
Duration: median (min, max)	1.0 (1, 10)	1.0 (1, 7)	1.0 (1, 8)	1.0 (1, 8)
Persisted beyond 7 days	3/1511	0	1/1501	1/740
<b>Vomiting</b>				
Day of onset: median (min, max)	4.0 (1, 7)	4.0 (1, 6)	2.0 (1, 6)	3.0 (2, 6)
Duration: median (min, max)	1.0 (1, 5)	1.0 (1, 1)	1.0 (1, 2)	1.0 (1, 5)
Persisted beyond 7 days	0	0	0	0
<b>Diarrhea</b>				
Day of onset: median (min, max)	3.0 (1, 7)	3.0 (1, 7)	3.0 (1, 7)	4.0 (1, 7)
Duration: median (min, max)	1.0 (1, 8)	1.0 (1, 6)	1.0 (1, 28)	1.0 (1, 9)
Persisted beyond 7 days	1/1511	0	2/1501	2/740
<b>New or worsened joint pain</b>				
Day of onset: median (min, max)	2.0 (1, 6)	2.0 (1, 7)	2.0 (1, 7)	2.0 (1, 7)
Duration: median (min, max)	1.0 (1, 7)	1.0 (1, 4)	1.0 (1, 18)	1.0 (1, 6)
Persisted beyond 7 days	0	0	1/1501	0
<b>New or worsened muscle pain</b>				
Day of onset: median (min, max)	2.0 (1, 7)	2.0 (1, 7)	2.0 (1, 7)	2.0 (1, 7)
Duration: median (min, max)	1.0 (1, 9)	1.0 (1, 8)	1.0 (1, 9)	1.0 (1, 6)
Persisted beyond 7 days	1/1511	1/748	3/1501	0

a. n = Number of participants with the specified reaction persisted beyond 7 days.

b. N = number of participants reporting at least 1 yes or no response for the specified reaction after the specified dose.

#### *Análise de subgrupo de reações adversas solicitadas*

As análises de subgrupo foram realizadas para reações adversas solicitadas, comparando os grupos BNT162b2 e placebo por sexo, raça, etnia e estado inicial de SARS-CoV-2 no início do estudo. Nenhuma diferença notável foi observada entre os grupos de estudo, embora certos subgrupos, como raça negra ou afro-americana e etnia hispânica / latina, tivessem poucos participantes para tirar conclusões significativas.

#### *Eventos adversos não solicitados*

Em 1 grupo de participantes (coorte 1; coorte de inscrição inicial), eventos adversos não graves desde a Dose 1 até 30 dias após a Dose 2 até a data limite de 06 de setembro de 2021, no acompanhamento contínuo foram relatados por 10,9% dos destinatários da vacina Pfizer BioNTech COVID-19



(modRNA 10 mcg) e de 9,1% dos destinatários do placebo. Neste grupo de participantes, > 99% tiveram acompanhamento 30 dias após a Dose 2. Em um segundo grupo de participantes (coorte 2; coorte de expansão) para o qual o acompanhamento médio foi de 2,4 semanas (intervalo 0 - 3,7 semanas), eventos adversos não sérios da Dose 1 até a data limite de 8 de outubro de 2021, foram relatados por 7,1% dos indivíduos do grupo vacina Pfizer BioNTech COVID-19 (modRNA 10 mcg) e por 6,3% dos indivíduos do grupo placebo.

Na coorte de inscrição inicial, da Dose 1 até 30 dias após a Dose 2, linfadenopatia foi relatada em 13 (0,9%) participantes no grupo da vacina Pfizer BioNTech COVID-19 (10 mcg modRNA) vs. 1 (0,1%) no grupo placebo. Na coorte de expansão, desde a Dose 1 até a data limite, linfadenopatia foi relatada em 6 (0,4%) participantes no grupo da Vacina Pfizer BioNTech COVID-19 (10 mcg modRNA) vs. 3 (0,4%) no grupo placebo. Não houve outros padrões notáveis entre os grupos de tratamento para categorias específicas de eventos adversos não graves que sugerissem uma relação causal com a vacina Pfizer BioNTech COVID-19.

#### *Eventos adversos graves - SAEs*

Na Coorte 1 (mediana de 2,3 meses de acompanhamento após a Dose 2), SAEs ocorreram na frequência de 0,1% em ambos os grupos BNT162b2 e placebo. Para indivíduos do grupo BNT162b2, apenas um SAE foi relatado, uma fratura de membro superior. Na Coorte 2 (mediana de 2,4 semanas de acompanhamento após a Dose 2), 3 indivíduos do grupo BNT162b2 (0,2%) relataram um SAE: 1 infecção do joelho, 1 ingestão de corpo estranho e 1 fratura epifisária. Todos os SAEs relatados no estudo foram considerados pelo investigador do estudo como não relacionados à vacinação. A FDA concordou com esta avaliação.

Óbitos: Nenhum óbito ocorreu durante o estudo na Coorte 1 ou 2.

#### EAs de interesse clínico

A FDA conduziu Consultas MedDRA padronizadas (SMQs) para avaliar constelações de AEs não solicitados entre indivíduos de 5-11 anos de idade no estudo C4591007 Fase 2/3 Coorte 1 até 6 de setembro de 2021, data limite. SMQs (de escopo estreito e amplo) foram conduzidas com termos preferenciais de AE (PTs) que podem representar várias condições, incluindo, mas não se limitando a angioedema, artrite, cardiomiopatia, doença cardíaca isquêmica, arritmia cardíaca, insuficiência cardíaca, doenças vasculares do sistema nervoso central, convulsões, desmielinização, eventos embólicos e trombóticos, distúrbios auditivos e vestibulares, citopenias hematopoiéticas, hipersensibilidade, neuropatia periférica, tromboflebite e vasculite. Por exemplo, a cardiomiopatia SMQ inclui PTs que podem estar relacionados a miocardite e pericardite, como dor no peito, palpitações, dispneia, síncope, elevação da troponina, ECG com elevação de ST ou depressão PR, atrito pericardiaco ou achados ecocardiográficos.

Para a Coorte 1, as análises de SMQ resultaram na identificação de 19 participantes com AEs de interesse nas SMQs (de escopo estreito e amplo) no grupo BNT162b2 e 6 no grupo de placebo. As



análises de SMQ revelaram um desequilíbrio de AEs potencialmente representando reações alérgicas, com 14 participantes no grupo da vacina (0,92%) relatando EAs relacionados à hipersensibilidade (principalmente distúrbios cutâneos e subcutâneos, incluindo erupção cutânea e dermatite) em comparação com 4 participantes no grupo de placebo (0,53 %).

Para a Coorte 2, as análises de SMQ com relação à hipersensibilidade identificaram 9 participantes no grupo da vacina (0,57%) e 4 no grupo do placebo (0,51%) relatando AEs não solicitados nesta categoria, principalmente doenças cutâneas e subcutâneas de erupção cutânea e dermatite. O SMQ para angioedema foi relatado em 3 (0,19%) no grupo da vacina em comparação com 1 (0,13%) no grupo placebo. Esses eventos incluíram um participante com angioedema e urticária e 3 participantes com urticária.

Um participante, uma menina de 6 anos de idade no grupo BNT162b2, teve um EA não sério de púrpura de Henoch-Schönlein que foi diagnosticado 21 dias após a Dose 1.

Nenhuma reação adversa nova ou inesperada foi identificada com base nesses resultados de SMQ.

Nas Coortes 1 e 2, “dor no peito” foi relatada em um total de 12 participantes: 6 atribuídos ao grupo BNT162b2 e 6 atribuídos ao placebo. A dor no peito foi resolvida em todos os participantes em 1-2 dias após o início. Nenhum participante exigiu uma avaliação cardíaca ou visita ao pronto-socorro, e nenhum foi hospitalizado. Em cada caso, o EA foi considerado de origem não cardíaca.

#### *AEs que levam à retirada do estudo*

Na Coorte 1 do estudo C4591007 Fase 2/3, não houve AEs que levaram à retirada. Na Coorte 2, com um corte de acompanhamento em 8 de outubro de 2021, 1 participante foi retirado devido a EAs de febre 2 dias após a Dose 1 e piora da neutropenia (previamente diagnosticada como neutropenia transitória benigna). A Dose 2 não foi administrada.

#### Resumo do estudo C4591007 Fase 2/3

A solicitação de ampliação de uso incluiu dados de segurança de 1.518 indivíduos vacinados com BNT162b2 e 750 do grupo placebo (solução salina) de 5 a 11 anos de idade na Coorte 1 do Estudo de Fase 2/3 de um ensaio clínico em andamento, C4591007. Entre os participantes da Coorte 1, 95,1% tiveram acompanhamento de segurança  $\geq 2$  meses após a Dose 2 no momento do corte de dados de 6 de setembro de 2021. Os dados de segurança de 1.591 indivíduos adicionais vacinados com BNT162b2 e 788 indivíduos do grupo placebo na Coorte 2 do estudo de Fase 2/3 foram fornecidos para avaliação de SAEs e outros AEs de interesse (por exemplo, miocardite, pericardite, anafilaxia); a duração mediana do acompanhamento foi de 2,4 semanas após a Dose 2 no momento de 8 de outubro de 2021, data limite para a Coorte 2.

Os critérios de sucesso de *immunobridging* foram atendidos para GMTs de anticorpos neutralizantes e taxas de resposta sorológica em 1 mês após a Dose 2 contra a cepa de referência USA\_WA1 / 2020, conforme avaliado por ensaio de microneutralização de 50% mNG, entre crianças de 5 a 11 anos de idade no estudo C4591007 Coorte 1 em comparação com participantes do estudo de 16 a 25 anos de



idade selecionados aleatoriamente do estudo C4591001. As análises de imunogenicidade de subgrupo por idade, sexo, raça e etnia, obesidade e estado inicial de SARS-CoV-2 não mostraram diferenças notáveis em comparação com a população geral do estudo, embora alguns subgrupos fossem pequenos demais para tirar conclusões significativas. Análises descritivas de imunogenicidade, com base no teste de neutralização por redução de placa de 50% (PRNT), mostraram que uma série primária de 10 µg de BNT162b2 induziu títulos neutralizantes de PRNT contra a cepa de referência e a cepa B.1.617.2 (Delta) em participantes de 5 a 11 anos de idade (34 BNT162b2, 4 placebo). Por último, em uma análise de eficácia descritiva suplementar, a VE contra COVID-19 sintomático após 7 dias após a dose 2, considerando o corte de dados de 8 de outubro de 2021, foi de 90,7% (IC de 95% bilateral: 67,7%, 98,3% ) em participantes de 5 a 11 anos de idade sem evidência prévia de infecção por SARS-CoV-2; 3 casos de COVID-19 ocorreram no grupo BNT162b2 e 16 no grupo placebo. Todos os casos de COVID-19 ocorreram em participantes de 5 a 11 anos de idade sem história prévia de infecção por SARS-CoV-2, e a maioria ocorreu durante julho-agosto de 2021. No momento do corte de dados, nenhum caso atendia aos critérios para infecção grave por COVID-19.

### **3.2 Discussão sobre o risco identificado: miocardite/pericardite**

Miocardite e pericardite são listadas como riscos identificados importantes no Plano de Gerenciamento de Risco (RMP) para a vacina Pfizer-BioNTech COVID-19. Um resumo dos dados clínicos, epidemiológicos e pós-autorização para miocardite e pericardite é apresentado abaixo:

#### Dados de Ensaio Clínicos:

Os casos de miocardite e pericardite no estudo principal, C4591001, até a data de corte de 31 de agosto de 2021, são apresentados e discutidos no item 3.1 (dados de eficácia/segurança de estudos clínicos). Nenhum caso de miocardite / pericardite foi observado durante o período de vacinação até aproximadamente 3 meses após o acompanhamento pós -Dose 2 no grupo de 5 a <12 anos de idade no Estudo C4591007. Foram analisados os dados do grupo de expansão de segurança suplementar de aproximadamente 1.500 indivíduos que receberam a vacina com um tempo de acompanhamento médio de 2,4 semanas após a Dose 2.

Esses dados suplementares demonstram um perfil de segurança aceitável, em alinhamento com os dados de segurança do grupo de inscrição inicial, para um total de 3.000 participantes vacinados contribuindo para a base de segurança, não havendo relato de casos de miocardite/pericardite até o momento.

#### Dados Epidemiológicos:

##### ***Incidência de miocardite e pericardite***



A Pfizer conduziu revisões da literatura sobre o risco de miocardite e pericardite após a vacinação com BNT162b2 ou infecção por SARS-CoV-2, conforme resumido abaixo. No geral, o risco variou amplamente dependendo da metodologia do estudo, definição da população do estudo, duração do período de acompanhamento e definições de miocardite e pericardite usadas. Os estudos relataram consistentemente maior risco após a Dose 2, entre homens mais jovens (<30 anos de idade) no período pós-vacinação, bem como risco aumentado após infecções por COVID-19, em comparação com as taxas relatadas para indivíduos não vacinados e sem infecção por COVID-19.

Estudos de Israel, EUA e Austrália relataram a incidência de miocardite após a vacinação com BNT162b2 para todas as idades combinadas. Um estudo do mundo real usando dados de saúde integrados em Israel incluiu 884.828 indivíduos que receberam a vacina BNT162b2 e estimou o risco de miocardite/pericardite após a vacinação com COVID-19, em comparação com pessoas não vacinadas (Barda N et al., 2021). A vacinação foi associada a um risco aumentado de miocardite (razão de risco [RR] = 3,24; intervalo de confiança de 95% [IC]: 1,55, 12,44; excesso de risco [ER], 27 eventos por milhão de pessoas; IC de 95%: 10, 46). A infecção por SARS-CoV-2 também foi associada a um risco aumentado de miocardite (RR = 18,28; IC de 95%: 3,95, 25,12; ER = 110 eventos por milhão de pessoas; IC de 95%: 56, 158). A vacinação também aumentou, não significativamente, o risco de pericardite (RR = 1,27; IC de 95%: 0,68, 2,31; ER = 10 eventos por milhão de pessoas; IC de 95%: -16, 34). A infecção por SARS CoV-2 apresentou risco maior e significativo de pericardite (RR = 5,39; IC de 95%: 2,22, 23,58; ER = 109 eventos por milhão de pessoas; IC de 95%: 49, 169).

O Vaccine Safety Datalink, que inclui 8 planos de saúde dos EUA que contribuem com dados compreendendo 12.506.658 indivíduos de todas as idades e representando 3,6% da população dos EUA, relatou a incidência de miocardite/pericardite tratada no Departamento de Emergência (ED) ou em ambientes hospitalares dentro de 21 dias pós-vacinação e comparada a 22 a 42 dias após a Dose 1 ou 2. A taxa de eventos pós-vacinação (qualquer dose) foi de 131,7 por milhão de pessoas-ano, em comparação com 106,9 por milhão de pessoas-ano no intervalo de comparação (taxa ajustada proporção = 1,18 [IC 95%: 0,79, 1,79]). As taxas de miocardite / pericardite dose-específica entre indivíduos de 12 a 39 anos de idade foram 70,4 por milhão de pessoas-anos pós-Dose 1 (vs. 35,0 por milhão no intervalo de comparação) e 221,3 por milhão pós-Dose 2 (vs. 44,6 por milhões no intervalo de comparação) (Klein NP et al, 2021).

Dois estudos adicionais relataram frequência de miocardite e pericardite após a vacinação com BNT162b2 para todas as idades combinadas de 10 (IC 95%: 6,1, 15,4) por milhão para miocardite e 18 (IC 95%: 13, 25,5) por milhão para pericardite em um sistema de saúde dos EUA (Diaz GA et al, 2021) e 13,5 casos de miocardite e / ou pericardite por milhão de doses na Austrália (Pepe S, Gregory AT, Denniss AR., 2021).

Jain et al ( 2021) realizou um estudo multicêntrico retrospectivo em 16 hospitais dos EUA, em pacientes <21 anos de idade com diagnóstico de miocardite relacionada a vacinação que foram



comparados com uma coorte com síndrome inflamatória multissistêmica em crianças (SIM-P). O estudo chegou às seguintes conclusões:

1. A miocardite após vacinas de mRNA está associada a lesão miocárdica aguda e edema do miocárdio, na presença de função ventricular preservada;
2. o curso clínico inicial e os resultados de curto prazo são bons e tranquilizadores;
3. não há diferença aparente nas características clínicas e desfechos entre adolescentes de 12 a 15 anos de idade e mais velhos; e
4. a apresentação clínica é diferente de SIM-P e parece ser menos grave.

Estudos de Israel e dados de vigilância nos Estados Unidos forneceram estimativas específicas para a idade e a dose. Um estudo de Israel (Mevorach D, 2021), conduzido como parte da vigilância nacional contínua e sem envolvimento do Patrocinador, avaliou o risco relativo de miocardite pós-vacinação em relação às populações comparadoras. Esta análise retrospectiva de casos clinicamente revisados de miocardite identificados por vigilância passiva e ativa para o período de 20 de dezembro de 2020 a 31 de maio de 2021 encontrou uma taxa de incidência geral padronizada de 5,34 após uma segunda dose usando uma janela de risco de 30 dias, em comparação com as taxas de 2017-2019, impulsionado principalmente pela taxa de incidência padronizada (SIR) em homens com menos de 30 anos de idade (Tabela 12). SIRs elevados não foram observados após a Dose 1 em nenhuma categoria de idade/sexo (IC 95% incluído 1). O maior risco absoluto foi observado após a Dose 2 entre indivíduos vacinados do sexo masculino, com idades entre 16 e 19 anos: 150,7 por milhão de pessoas. Nos homens após a Dose 2, a incidência de miocardite diminuiu com a idade: estimada em 109 por milhão para aqueles entre 20 e 24 anos, 70 para aqueles de 25 a 29 anos, 37 para aqueles de 30 a 39 anos, 12 para os de 40 a 49 anos e 2 para os de 50 anos ou mais. Entre as mulheres, a incidência após a Dose 2 foi de 10 por milhão para aqueles de 16 a 19 anos, 22 por milhão para aqueles de 20 a 24 anos, 0 (nenhum caso relatado) para aqueles de 25 a 29 anos, 2 para aqueles de 30 a 39 anos de idade, 5 para os de 40 a 49 anos e 2 para os de 50 anos ou mais. Este estudo não incluiu informações sobre vacinados de 12 a 15 anos de idade.



**Tabela 12.** Razões de taxa comparativas de diagnósticos de miocardite dentro de 21 dias pós-dose 1 e 30 dias pós-dose 2 da vacina comparadas a períodos históricos e indivíduos não vacinados.

Age and Sex	Standardized Incidence Rate Ratio <sup>a</sup> (95% CI)		Rate Ratio <sup>b</sup>
	Dose 1	Dose 2	Dose 2 (95% CI)
<b>Overall</b>	1.42 (0.92 – 2.10)	5.34 (4.48 – 6.40)	2.35 (1.10 – 5.02)
<b>16-19 Year</b>			
Male	1.62 (0.32 – 4.72)	13.60 (9.30, 19.20)	8.96 (4.50, 17.83)
Female	0	6.74 (0.76, 24.35)	2.95 (0.42, 20.91)
<b>20-24 year</b>			
Male	2.14 (0.69 – 5.00)	8.53 (5.57, 12.50)	6.13 (3.16, 11.88)
Female	2.37 (0.03-13.20)	10.76 (3.93, 23.43)	7.56 (1.47, 38.96)
<b>25-29 Year</b>			
Male	1.39 (0.28 – 4.05)	6.96 (4.25, 10.75)	3.58 (1.82, 7.01)
Female	0	2.54 (0.03, 14.14)	0
<b>≥30 Years</b>			
Male	1.23 (0.59 – 2.26)	2.90 (1.98, 4.09)	1.00 (0.61, 1.64)
Female	1.42 (0.29 – 4.15)	2.44 (0.98, 4.09)	0.82 (0.33, 2.02)

a. In comparison with 2017-2019 rates

b. In comparison to matched unvaccinated comparator (11 January to 31 May 2021)

Source:<sup>5</sup>

Outro estudo (Witberg G et al., 2021) buscou no banco de dados da Clalit Health Services, a maior organização de saúde em Israel, diagnósticos de miocardite em indivíduos que receberam pelo menos uma dose da vacina de mRNA BNT162b2. A incidência estimada por milhão de pessoas que receberam pelo menos uma dose da vacina foi de 21,3 casos (IC 95%: 15,6, 27,0). A maior incidência de miocardite (106,9 por milhão; IC 95%: 69,3, 144,6) foi relatada em indivíduos do sexo masculino, com idades entre 16 e 29 anos e com 30 anos ou mais (21,1 por milhão, IC 95%: 11,9 , 30,4). A incidência em mulheres foi substancialmente menor, 3,4 (IC 95%: 0, 10) por milhão entre mulheres mais jovens de 16 a 29 anos de idade e 2,0 (IC 95%: 0, 4,8) por milhão naquelas com 30 anos de idade ou mais.

Informações sobre miocardite e perimiocardite por idade foram relatadas pelo Ministério da Saúde de Israel como parte de seu monitoramento geral da vacina COVID-19 (Figura 2) (Israel Ministry for Health, 2021). Entre os homens, a taxa de notificação de miocardite foi menor para indivíduos de 12 a 15 anos de idade, do que para indivíduos de 16 a 19 anos de idade para a Dose 1 ( $1 / 196.398 = 0,51$  vs  $3 / 261.112 = 1,15$  por 100.000 doses) e Dose 2 ( $11 / 158.541 = 6,94$  vs  $37 / 226.452 = 16,34$  por 100.000 doses), com taxas para ambas as doses diminuindo posteriormente com a idade. Entre as



mulheres, a taxa foi mais baixa para indivíduos com 30+ anos de idade para a Dose 2 ( $8/2.045.584 = 0,39$  por 100.000 doses) e mais alta para aquelas de 20 a 24 anos de idade ( $6 / 246.129 = 2,44 / 100.000$  doses). Em comparação com a Dose 2, o risco não parece aumentar após a Dose 3 para homens ou mulheres (Homens; idade de 12 a 15: 0 casos; idade de 16 a 19:  $6/108.504 = 5,53$  casos/100.000 doses; idade de 20 a 24:  $6/55.935=3,85/100.000$  doses; idade 25 a 29:  $1/148.410 = 0,67/100.000$  doses; idade 30+:  $12/1.502.119=0,80/100.000$  doses; Mulheres; idades 12 a 29: 0 casos; idade 30+:  $2 / 1.599.973=0,13/100.000$  doses). A grande maioria dos casos foi leve e as pessoas se recuperaram rapidamente.

**Myocarditis & perimyocarditis cases  
and number of vaccinees by age group and sex**  
Proactive surveillance. All cases reported in Israel Dec. 2020 - Oct. 28<sup>th</sup>, 2021<sup>1</sup>

Sex	Age group	1 <sup>st</sup> dose		2 <sup>nd</sup> dose		3 <sup>rd</sup> dose	
		(0-21 days following vaccination)		(0-30 days following vaccination)		(0-30 days following vaccination)	
		Number of vaccinees	Number of myocarditis cases reported	Number of vaccinees	Number of myocarditis cases reported	Number of vaccinees	Number of myocarditis cases reported
Female	12-15	209,738	0	170,858	1	331	0
	16-19	256,231	0	225,444	2	110,713	0
	20-24	277,498	1	246,129	6	158,554	0
	25-29	258,791	0	232,457	2	143,623	0
	30+	2,176,128	*2	2,045,584	*8	1,599,973	2
Male	12-15	196,398	1	158,541	11	326	0
	16-19	261,112	3	226,452	**37	108,504	6
	20-24	286,615	6	255,116	26	155,935	6
	25-29	267,766	3	242,308	20	148,410	1
	30+	2,024,131	6	1,910,901	28	1,502,119	12



<sup>1</sup> Not including 5 cases after 1<sup>st</sup> dose and 4 cases after 2<sup>nd</sup> dose at ages 30+ that were ruled out as not myocarditis by clinical committee.  
\*One case received Moderna  
\*\* One case – first dose Pfizer, second dose Moderna  
For 2,548 individuals without gender information there were zero cases reported.

**Figura 2.** Casos reportados de miocardite e permiocardite ao Ministério da saúde de Israel após a vacinação com vacina de mRNA – população acima de 16 anos de idade.

O Sistema de Notificação de Eventos Adversos de Vacinas (VAERS) tem informações sobre o número de casos de notificações espontâneas de miocardite nos Estados Unidos, dentro de 7 dias da vacinação da segunda dose, por milhão de doses. Um padrão semelhante foi observado em Israel 30 dias após a Dose 2, embora as taxas fossem mais baixas devido em parte à extensão da janela de risco ((Israel Ministry for Health, 2021 e Gargano JW, 2021). Entre homens de 12 a 29 anos de idade, as taxas de notificação de miocardite foram de 40,6 por milhão de doses após a segunda dose de vacinas de mRNA administradas; a taxa de notificação foi de 2,4 por milhão após a segunda dose para homens  $\geq 30$  anos de idade (Gargano JW, 2021). A taxa de notificação entre mulheres após a segunda dose foi de 4,2 por milhão de doses em indivíduos de 12 a 29 anos e 1,0 por milhão por  $\geq 30$  anos. As taxas de miocardite foram maiores após a Dose 2 e entre indivíduos de 16 a 17 anos de idade tanto para homens (69,1/ milhão de segundas doses) (Gargano JW, 2021), quanto para mulheres (7,9/milhão de segundas doses).



As taxas relatadas de miocardite são maiores após a infecção por SARS-CoV-2 do que as taxas relatadas após a vacinação. Em um estudo de base hospitalar, indivíduos com diagnóstico de COVID-19 tiveram 7 a 37 vezes o risco de miocardite, em comparação com aqueles sem COVID-19 (Boehmer TK et al., 2021), dependendo da faixa etária, com risco variando de 77/100.000 em indivíduos de 25 a 39 anos a 238/100.000 entre 75+ anos; o risco foi de 133/100.000 entre os indivíduos com menos de 16 anos de idade. Um estudo de alegações médicas dos EUA que incluiu 70.288 pacientes com COVID-19 (53% hospitalizados, 5% na UTI) relatou que a incidência de miocardite aguda geral foi de 100/100.000 em 30 dias após o diagnóstico (Murk W et al., 2021). No item 3.3 são apresentados e discutidos dados sobre a Síndrome Inflamatória Multi-órgãos Pediátrica (SIM-P), que ocorre em crianças após infecção por Covid-19.

É importante observar que os dados descritos acima refletem taxas de diferentes regiões, dados de origem (por exemplo, relatórios espontâneos, registros, administrativos) e usando diferentes metodologias. Isso poderia explicar, pelo menos parcialmente, a variabilidade nas taxas relatadas entre os estudos. Portanto, uma análise integrada ou lado a lado não é apropriada e não é possível usar os dados disponíveis para fornecer uma única estimativa de risco. No geral, em conjunto, os estudos relataram maior risco após a Dose 2 em comparação com a Dose 1, e entre homens mais jovens em comparação com homens mais velhos ou mulheres de qualquer idade pós-vacinação. O risco era menor para indivíduos de 12 a 15 anos, maior de 16 a 19 anos e geralmente, depois disso, diminuía com a idade. O risco relatado de miocardite após infecções por COVID-19 foi maior quando comparado com as taxas relatadas para indivíduos sem infecção por COVID-19, ou após a vacinação. A Pfizer continuará a monitorar a literatura e os dados de segurança para miocardite e pericardite por idade, sexo e dose, segundo o plano de gerenciamento de risco apresentado.

### ***Dados Não Clínicos***

Um mecanismo estabelecido para miocardite ou pericardite não foi determinado. A Pfizer continua monitorando dados de estudos clínicos, informações coletadas de bancos de dados de farmacovigilância e literatura para obter informações que poderiam informar sobre um mecanismo plausível. A avaliação de mecanismos fisiopatológicos plausíveis para a relação entre a vacina de mRNA COVID-19 e miocardite ou pericardite incluiu pesquisas de banco de dados (como Pharmapendium e OFF-X), avaliações de mimetismo de epítipo e revisões da literatura. Embora haja relatos raros de miocardite associada à vacina (por exemplo, vacinas contra influenza) e extensos relatos de miocardite associada à vacina contra varíola, nenhuma causa fisiopatológica foi identificada. A predisposição genética subjacente à miocardite pode contribuir para a miocardite associada à pós-vacinação, mas há poucos dados na literatura publicada que apoie tal conclusão no momento.

As toxicidades diretas geralmente se manifestam de forma consistente em ensaios clínicos. Portanto, seria de se esperar que um efeito direto da vacina de mRNA ou da proteína de pico expressa no coração ocorresse com mais frequência e fosse identificado em ensaios clínicos; como tal, este



mecanismo é considerado menos provável. A avaliação de segurança não clínica das vacinas candidatas BNT162 incluiu 2 estudos de toxicidade de dose repetida em BPL e um estudo de toxicidade de desenvolvimento e reprodução em BPL. Não houve efeitos no coração, em nenhum desses estudos. Além disso, a distribuição da vacina ao coração não foi identificada em ratos aos quais foi administrada uma dose IM de um modRNA-LNP que codifica a luciferase (como uma proteína substituta). Os níveis circulantes de proteína de pico pós-vacinação não foram bem estudados. Prevê-se que o antígeno de proteína de pico expresso permaneça ligado à membrana ou apresentado em associação com MHC e provavelmente tenha uma distribuição sistêmica limitada. Um relatório investigou os níveis circulantes da proteína spike após a vacinação com mRNA-1273 (vacina Moderna COVID-19), mas os níveis mostraram-se muito baixos após a Dose 1 e indetectáveis após a Dose 2 (Ogata AF et al., 2021). Estudos de biodistribuição usando um modRNA-LNP que codifica a luciferase (proteína substituta) identificou a expressão da luciferase apenas na região da administração IM e no fígado. A expressão da luciferase hepática é consistente com a distribuição das LNP e muito provavelmente reflete a expressão local do mRNA da proteína e não a distribuição da luciferase a partir da exposição sistêmica da luciferase secretada. Portanto, a exposição sistêmica da proteína Spike com ligação a ACE2 em quaisquer tecidos, potencialmente iniciando respostas imunes fora do alvo, não seria esperada. Além disso, a expressão de ACE2 é baixa no coração em relação a outros tecidos (The Human Protein Atlas, 2021). Há relatos limitados de que ACE2 pode ser regulado positivamente no coração após a infecção por COVID-19 (Chen L et al., 2021). Os dados sugerem que os pacientes que exibem sinais clínicos de miocardite ou pericardite após a vacinação não são SARS-CoV-2 infectados com base em um teste qPCR negativo.

Mecanismos indiretos (ou seja, relacionados ao sistema imunológico) e não associados à vacina (por exemplo, microbianos, tóxicos, etc.) também foram avaliados como causas potenciais para miocardite pós-vacina de mRNA de COVID relatada. Os mecanismos imunomediados incluem miocardite de hipersensibilidade, miocardite autoimune e exacerbação imune associada de miocardite subclínica/assintomática. A miocardite de hipersensibilidade é geralmente caracterizada por eosinofilia circulante e infiltrados de eosinófilos em biópsias endomiocárdicas. Alguns relatos na literatura têm demonstrado eosinófilos nas biópsias endomiocárdicas de pacientes que desenvolveram miocardite após a vacinação. No entanto, a maioria dos relatos e casos examinados pela Pfizer não estão associados a eosinofilia periférica ou infiltrados eosinofílicos em biópsias endomiocárdicas de pacientes afetados. Miocardite e pericardite têm sido associadas a doenças autoimunes, como o lúpus (Tschöpe C et al., 2021), embora essas doenças tendam a ocorrer com mais frequência em mulheres do que em homens (Ngo ST, Steyn FJ, McCombe PA, 2014). As vacinas têm sido associadas a doenças autoimunes transitórias, como a síndrome de Guillain-Barré. No entanto, os dados sugerem que a miocardite relatada após a administração da vacina de mRNA de COVID-19 é improvável de ser resultante de autoimunidade. Isso se baseia na natureza clinicamente predominantemente leve e transitória da miocardite e na falta de infiltrados linfocíticos significativos ou presença de complexos imunes (por imunohistoquímica) em biópsias endomiocárdicas (Mevorach D., 2021). Embora os



achados microscópicos em biópsias endomiocárdicas não sejam sugestivos de uma resposta imune celular, o risco potencial de mimetismo molecular como causa de miocardite/pericardite foi avaliado internamente. As sequências peptídicas do antígeno da proteína spike de Comirnaty® foram comparadas com os peptídeos humanos por pesquisa de homologia. Não houve correspondências contra peptídeos humanos com os peptídeos de pico superiores ou iguais a 9 meros. As correspondências para peptídeos menores foram semelhantes ao que foi relatado anteriormente (17 Kanduc D, Shoenfeld Y., 2026). No entanto, essas correspondências não explicariam a predominância de homens mais jovens associada à miocardite. A exacerbação da miocardite subclínica/assintomática relacionada à vacinação do mRNA de COVID-19 com a ativação imune inata é uma explicação possível que é consistente com os grupos de sexo e idade afetados, bem como a natureza transitória do achado clinicamente. No entanto, não há dados internos ou na literatura para apoiar essa hipótese. Em relatórios publicados avaliados pela Pfizer, a sorologia viral para outros vírus cardiotrópicos foi negativa em pacientes que exibiam sinais clínicos de miocardite ou pericardite.

Ao realizar uma avaliação abrangente dos mecanismos potenciais de miocardite ou pericardite, até o momento, a Pfizer não descobriu nada substancial do ponto de vista não clínico para identificar uma causa raiz potencial de miocardite ou pericardite a ponto de considerá-la um mecanismo estabelecido. Além disso, os modelos animais de miocardite ou pericardite não estão bem estabelecidos e, portanto, não serviriam como um modelo viável para realizar avaliações não clínicas adicionais.

Em 28 de outubro de 2021, havia um total de 564.284 notificações cumulativas recebidas de fontes de dados pós-autorização para PF-07302048 (BNT162b2), de acordo com a metodologia descrita no SMSR. Este conjunto de dados foi utilizado para recuperar casos potencialmente indicativos de miocardite e pericardite, conforme descrito a seguir.

### ***Revisão cumulativa do banco de dados de segurança pós-autorização de miocardite e pericardite***

Como “miocardite e pericardite” é uma preocupação de segurança para o BNT162b2, a análise de novas informações coletadas das fontes de dados pós-autorização é fornecida nos SMSRs mensais (relatório de segurança mensal /*Summary Monthly Safety Report*). A avaliação SMSR fornece informações detalhadas sobre o intervalo de casos potencialmente relevantes (Klein NP et al., 2021), com discussão separada fornecida para casos de miocardite e pericardite, bem como análises de subgrupos por idade, confirmação médica e avaliação do nível de Brighton Collaboration (BC). Os grupos de idade foram selecionados para alinhar com os grupos de idade pediátrica de acordo com as indicações do BNT162b2 e dados epidemiológicos e da literatura disponíveis sobre idade e fatores de risco de gênero.

A Pfizer conduziu uma análise cumulativa de miocardite e pericardite cobrindo até 28 de outubro de 2021, incluindo resumos separados por condição (miocardite, pericardite), faixa etária e sexo usando os mesmos critérios de pesquisa que o SMSR.

Uma visão geral dos casos pós-autorização relatando miocardite e pericardite é apresentada na Tabela 13 abaixo.



**Tabela 13.** Visão geral de casos de miocardite e pericardite relatados pós-autorização.

Ae group	Female		Male		Gender Unknown		Total
	Total	BC1 <sup>a</sup>	Total	BC1	Total	BC1	
<b>Myocarditis</b>							
5-11 years	0	-	1	0	0	-	1
12-15 years	31	3	189	12	4	0	224
16-17 years	38	6	281	40	3	0	322
18-24 years	163	7	711	85	9	0	883
25-29 years	98	6	308	32	5	0	411
30-39 years	207	10	436	41	5	0	648
≥ 40 years	554	33	669	51	10	0	1233
Age unknown	62	0	151	7	171	1	384
<b>Total</b>	<b>1153</b>	<b>65</b>	<b>2746</b>	<b>268</b>	<b>207</b>	<b>1</b>	<b>4106</b>
<b>Pericarditis</b>							
5-11 years	0	-	0	-	0	-	0
12-15 years	26	0	68	1	0	-	94
16-17 years	30	1	61	1	0	-	91
18-24 years	153	0	260	0	2	0	415
25-29 years	155	0	187	0	4	0	346
30-39 years	315	0	332	3	10	0	657
≥ 40 years	772	1	730	6	9	0	1511
Age unknown	55	0	81	0	47	0	183
<b>Total</b>	<b>1506</b>	<b>2</b>	<b>1719</b>	<b>11</b>	<b>72</b>	<b>0</b>	<b>3297</b>

<sup>2</sup> MedDRA Search criteria: PTs Autoimmune myocarditis; Eosinophilic myocarditis; Giant cell myocarditis; Hypersensitivity myocarditis; Immune-mediated myocarditis; Myocarditis; Autoimmune pericarditis, Pericarditis; Pericarditis adhesive; Pericarditis constrictive; Pleuropericarditis.

a. In order to provide a more specific analysis the MAH, starting with cases reported on 1 October 2021 forward, limited the BC criteria classification to cases of myocarditis and pericarditis that are both medically confirmed and having a time to onset  $\leq 21$  days. BC assessment of Pericarditis has been conducted only for cases reported starting 15 July 2021, the date of publishing of BC criteria for Pericarditis. Prior to that date cases were assessed based on acute and chronic classification.

A fim de obter os dados mais relevantes sobre as características, gravidade, duração e resultado da miocardite e pericardite após a vacinação com BNT162b2, a Pfizer conduziu uma revisão personalizada e detalhada dos casos de miocardite e pericardite clinicamente confirmados avaliados como nível BC 1, ( BC classification of Myocarditis, 2021) pois esses casos fornecem o mais alto nível de confirmação diagnóstica. No entanto, a classificação BC não leva em consideração aspectos que informassem sobre a associação causal com a administração da vacina, como tempo de início, história clínica do paciente e etiologias alternativas, sendo, portanto, revisados separadamente.

#### Nível 1 de BC - Miocardite

A avaliação de BC dos casos é mostrada na Tabela 14. Do total de 4.106 casos relatados de miocardite, houve 334 casos (8,1% do conjunto de dados de miocardite, 0,06% do conjunto de dados cumulativo) avaliados como nível 1 de BC, onde as narrativas de caso refletiram uma biópsia positiva ou achados positivos em uma ressonância magnética cardíaca ou um ecocardiograma associado com troponina elevada apontando para uma miocardite confirmada. A maioria desse grupo de casos



confirmados de miocardite envolveu homens (268), além de 65 mulheres e 1 caso de gênero não relatado.

A idade dos pacientes variou de 12 a 85 anos (MN: 31,7). Além disso, esses casos refletiram um tempo de início (TTO) (menos de 21 dias) - e uma sequência de dose (após a segunda dose de Comirnaty® que recebeu) - padrão de ocorrência de evento dependente. Especificamente, 176 casos ocorreram após a Dose 2, enquanto 97 casos ocorreram após a Dose 1. Houve 209 casos ocorridos até 21 dias após a vacinação, enquanto 18 casos ocorreram entre 22 a 30 dias, 17 entre 31 a 100 dias, e o resto com latência desconhecida.

A França foi o país que notificou com mais frequência (129) neste grupo de casos de nível 1 do BC, seguido pela Alemanha (45), Espanha (33) e os EUA (21). O segmento etário mais comum dos pacientes neste grupo foi de 18-24 anos de idade (92) casos. Dezenove dos casos de nível 1 de BC tinham história de infecção por COVID-19, 14 tinham histórico de miocardite e 2 casos tinham histórico de pericardite.

Todos os casos foram avaliados como eventos adversos graves. A causa mais comum de gravidade foi a hospitalização. Houve 5 casos com desfecho fatal 3 homens e 1 mulher; a maioria do Japão (3), 1 de Israel e 1 da Suécia com idades entre 50 e 85 anos (MN: 72,4). Todos os casos de nível 1 de BC com desfecho fatal relataram um histórico médico, que incluía diabetes mellitus, hiperplasia prostática, mieloma de células plasmáticas, neoplasia de tireoide, dislipidemia, infarto cerebral e edema esofágico. Nenhuma autópsia foi realizada para qualquer um desses casos para confirmar que a miocardite foi a causa da morte. Apenas 1 dos casos com desfecho fatal teve um resultado de teste COVID-19 positivo ou foi exposto à infecção por COVID-19 antes da administração da vacina.

**Tabela 14.** Avaliação BC de casos de miocardite até 28/10/2021.

Brighton Collaboration Level	Number of cases
BC 1	334
BC 2	143
BC 3	62
BC 4	2624
BC 5	20

#### *BC nível 1 - Pericardite*

A avaliação de CM de relatórios de pericardite é mostrada na Tabela 15. Do total de casos notificados de pericardite, houve 13 casos (0,4% do conjunto de dados de pericardite, 0,002% do conjunto de dados cumulativo) avaliados como nível de BC 1. A maioria dos casos confirmados de pericardite foi no sexo masculino (11), com apenas 2 ocorrendo no sexo feminino. A idade dos pacientes variou de 15 a 93 anos (MN: 44,3). Além disso, esses casos refletiram um padrão de ocorrência de evento dependente de TTO (menos de 21 dias) e de sequência de dose (pós-Dose 2). Especificamente, 6 casos ocorreram após a Dose 2, enquanto 4 casos ocorreram após a Dose 1, 1 após o reforço e 1 sem uma sequência de dose relatada. Ocorreram 12 casos até 21 dias após a vacinação, enquanto 1 caso



teve uma latência desconhecida. A França foi o país que notificou com mais frequência (6) neste grupo de casos de nível 1 de BC. O segmento etário mais comum dos pacientes neste cluster foi acima de 40 anos (7) casos. Um dos casos de BC nível 1 tinha história de infecção por COVID-19 e 1 caso de pericardite. Todos os casos foram avaliados como eventos adversos graves. A causa mais comum de gravidade foi a hospitalização. Nenhum desses casos teve um resultado fatal.

**Tabela 15.** Avaliação BC de casos de pericardite até 28/10/2021.

Brighton Collaboration Level	Number of cases
BC 1	13
BC 2	33
BC 3	18
BC 4	2454
BC 5	None

#### *Miocardite e pericardite (12 a 15 anos de idade)*

Do total de 7.403 casos cumulativos notificados de miocardite e pericardite, houve 224 casos de miocardite e 94 casos de pericardite notificados em indivíduos de 12 a 15 anos de idade. Dos 224 casos de miocardite, 15 foram classificados como BC nível 1, 9 casos como BC nível 2, 132 casos como BC nível 4 e 1 caso como BC nível 5. A maioria desse grupo etário era do sexo masculino (189), além de 31 mulheres e o resto com sexo não declarado. A causa mais comum de gravidade foi a hospitalização. Nenhum dos casos nesta faixa etária teve um desfecho fatal. Um tinha histórico de miocardite, 1 com sopro cardíaco e 1 com cardiopatia congênita. O país com mais notificações nessa faixa etária foi Hong Kong (31 casos). Para pericardite avaliada para classificação de BC, 1 caso foi avaliado como BC nível 1, 6 casos como BC nível 2 e o resto como BC nível 4. Os casos gerais foram 43 homens e 16 mulheres. A causa mais comum de gravidade foi a hospitalização. Nenhum dos casos de pericardite nessa faixa etária teve desfecho fatal. Dois casos tinham histórico médico de pericardite e 1 caso de infecção por COVID-19. O país com mais notificações nessa faixa etária foi Hong Kong (17 casos).

#### *Resumo de miocardite e pericardite - nível 1 de BC*

É importante notar que a maioria dos casos de miocardite e pericardite nível 1 de BC durante o período de relatório mencionado não contava adequadamente com a duração do caso, desfecho, medicação concomitante e/ou medidas investigativas para excluir etiologias alternativas, como infecção viral, distúrbio cardiovascular, todos os quais impossibilitaram uma avaliação médica adequada da causalidade entre a ocorrência do evento e a administração da vacina. A avaliação dos casos continua a apontar para um padrão de ocorrência de miocardite relacionada a gênero (masculino) -, idade (maior para indivíduos de 16 a 19 anos), TTO (menos de 21 dias) e dependente da dose (pós-Dose 2).



Dado que este conjunto de casos de miocardite e pericardite confirmada constituiu a minoria do total de casos notificados ao longo do período cumulativo (aproximadamente 5% dos casos de miocardite e pericardite, ou 0,06% do conjunto de dados da vacina cumulativa), esta análise não resulta na alteração da posição da empresa em relação ao risco de miocardite ou pericardite.

#### *Monitoramento de casos de miocardite/pericardite pós-vacinal no Brasil*

Visando orientar sobre a identificação, investigação e manejo do EAPV de miocardite/pericardite no contexto da vacinação contra a covid-19 no Brasil, a Coordenação-Geral do PNI publicou a Nota Técnica n.º 1057/2021 – CGPNI/DEIDT/SVS/MS. No Brasil foram identificados 90 casos de EAPV com alguma menção a miocardite ou pericardite no período das semanas epidemiológicas 3 a 43 (de 17/01/2021 e 24/10/2021), entre os quais 28 (31,1%) ocorreram após a vacina AstraZeneca/Fiocruz, 48 (53,3%) após a vacina Pfizer/Wyeth, 14 (15,5%) após a vacina Sinovac/Butantan (MS, 2021). Em relação à gravidade, 67 (74,4%) foram eventos adversos graves (EAG), entre eles 7 óbitos, e 23 (25,5%) foram eventos adversos não-graves (EANG) (Tabela 16 abaixo).

**Tabela 16.** Distribuição e incidência acumulada (por 100 mil doses aplicadas) dos eventos adversos pós-vacinação com menção a miocardites e/ou pericardites segundo gravidade e vacina, SE 3 a 43. Brasil, 2021.

Gravidade	AstraZeneca/ Fiocruz		Sinovac/ Butantan		Pfizer/Wyeth		Janssen		Total
	n	Inc.	n	Inc.	n	Inc.	n	Inc.	
Graves	16	0,02	12	0,02	39	0,07	0	0,00	67
Óbito	1	0,00	4	0,01	2	0,00	0	0,00	7
Não grave	12	0,01	2	0,00	9	0,02	0	0,00	23
<b>Total</b>	<b>28</b>	<b>0,03</b>	<b>14</b>	<b>0,03</b>	<b>48</b>	<b>0,09</b>	<b>0</b>	<b>0,00</b>	<b>90</b>

Inc.: incidência de eventos a cada 100 mil doses aplicadas.

Fonte: CGPNI/DEIDT/SVS/MS.

Entre os 7 óbitos, após avaliação de causalidade, cinco foram classificados como (C) “inconsistentes/coincidente” (3 casos de covid-19 e 2 sem miocardite ou pericardite), um foi classificado como (B1) “relação temporal consistente, mas sem evidência na literatura para se estabelecer relação causal” (caso provável de STT após vacina AstraZeneca/Fiocruz porém sem exame confirmatório) e um como (B2) “dados da investigação são conflitantes em relação à causalidade” (1 caso de miocardite, porém com relação temporal inconsistente com o descrito na literatura) (MS, 2021).

#### *Resumo de segurança pós-marketing*

No geral, a revisão do banco de dados de segurança descobriu que a notificação de casos de miocardite e pericardite aumentou com a expansão da campanha de vacinação, que agora se aproxima de



aproximadamente 2 bilhões de doses. No entanto, esses casos representam uma minoria do conjunto de dados pós-comercialização da vacina geral (1,3%). Uma minoria de casos (10%) se qualifica para a classificação de nível 1 de BC e, portanto, com um alto grau de precisão diagnóstica. Mesmo nesses casos em que o diagnóstico de miocardite ou pericardite é confirmado, a avaliação de causalidade não foi possível para a maioria desses casos devido à falta de contabilidade adequada da duração do caso, gravidade, resultado, medicamentos concomitantes e/ou medidas investigativas para excluir etiologias alternativas, como infecções virais e doenças cardiovasculares.

Essas limitações dos dados pós-autorização são fatores importantes que impedem uma avaliação médica adequada da causalidade entre a ocorrência do evento e a administração da vacina. A revisão da Pfizer concluiu que os casos de miocardite tendem tipicamente a responder ao tratamento padrão, que geralmente inclui admissão hospitalar por precaução e com casos muito raros de reação com risco de vida. A avaliação dos casos continua a apontar para um padrão de ocorrência dependente de gênero (masculino), idade (maior para indivíduos de 16 a 19 anos), TTO (menos de 21 dias) e dependente da dose (pós-Dose 2) para a ocorrência da miocardite e o mesmo para pericardite, embora para idade superior.

### *Conclusão*

No principal estudo controlado C4591001, casos de miocardite e pericardite na população acima de 16 anos foram notificados com pouca frequência e nenhum desequilíbrio foi observado entre o placebo e o braço ativo para esses eventos. Nenhum caso de miocardite / pericardite foi observado durante o período de vacinação até aproximadamente 3 meses de acompanhamento após a Dose 2 no grupo de 5 a <12 anos de idade no Estudo C4591007, considerando a população total avaliada de 2.268 indivíduos.

Esforços estão em andamento para avaliar a taxa de anormalidades da troponina em participantes saudáveis do estudo antes da vacinação, para informar se a troponina pode ou não representar um biomarcador útil para a presença de miocardite subclínica ou pericardite (se tais condições existirem). A avaliação abrangente dos mecanismos potenciais para miocardite ou pericardite revelou, até o momento, não haver nada substancial do ponto de vista não clínico que permita identificar uma causa raiz potencial para considerar um mecanismo estabelecido. Além disso, os modelos animais de miocardite ou pericardite não estão bem estabelecidos e, portanto, não servem como um modelo viável para realizar avaliações não clínicas adicionais.

Na interpretação dos dados epidemiológicos, é importante observar que os dados descritos acima refletem taxas de diferentes regiões, diferentes fontes de dados (por exemplo, relatórios espontâneos, registros, administrativos) e usando diferentes metodologias. Isso poderia explicar, pelo menos parcialmente, a variabilidade nas taxas relatadas entre os estudos. Portanto, uma análise integrada ou lado a lado não é apropriada e não é possível usar os dados disponíveis para fornecer uma única estimativa de risco. No geral, em conjunto, os estudos relataram maior risco após a Dose 2 em comparação com a Dose 1, e entre homens mais jovens em comparação com homens mais velhos ou



mulheres de qualquer idade pós-vacinação. O risco era menor para indivíduos de 12 a 15 anos de idade, maior para indivíduos de 16 a 19 anos e geralmente diminuía depois disso com a idade. O risco relatado de miocardite após infecções por COVID-19 foi maior, quando comparado com as taxas relatadas para indivíduos sem infecção por COVID-19 ou após a vacinação.

O número de participantes nos estudos clínicos é muito pequeno para detectar qualquer risco potencial de miocardite associado à vacinação de forma confiável. No entanto, com base nos bancos de dados de vigilância de segurança dos Estados Unidos e de Israel, que mostram que as taxas de incidência de casos raros de miocardite pós-dose 2 em vacinados de 12 a 15 anos de idade são menores do que as observadas no grupo de 16 a 19 anos, é razoável prever que o potencial de casos de miocardite relacionados com a vacina deve provavelmente ser ainda mais baixo em indivíduos de 5 a <12 anos de idade.

Além disso, a segurança de longo prazo da vacina COVID-19 naqueles de 5 a <12 anos de idade será estudada em 5 estudos de segurança pós-autorização, incluindo um estudo de acompanhamento de 5 anos para avaliar sequelas de longo prazo de miocardite/pericardite pós-vacinal.

A revisão dos casos de miocardite pós-comercialização constatou que, embora o número de casos aumente com o aumento da exposição à vacina, o perfil dos casos permanece praticamente inalterado. Dentro desse perfil, uma minoria de casos (10%) se qualifica para a classificação de nível 1 de BC e, portanto, fornece um alto grau de precisão diagnóstica. Mesmo nesses casos em que o diagnóstico de miocardite ou pericardite é confirmado, a revisão dos dados para avaliar a causalidade revela que os casos não têm uma contabilidade adequada da duração do caso, gravidade, resultado, medicação concomitante e/ou medidas investigativas para excluir etiologias alternativas, como infecções virais ou cardiovasculares desordens. Essas limitações dos dados pós-comercialização são fatores importantes que impedem uma avaliação médica adequada da causalidade entre a ocorrência do evento e a administração da vacina.

No geral, nenhuma informação nova ou significativa sobre miocardite ou pericardite foi disponibilizada para apoiar uma preocupação particular com a vacinação de crianças de 5 a 11 anos. Os dados relatados continuam alinhados com as informações apresentadas na bula do produto.

### ***3.3 Síndrome Inflamatória Multissistêmica em Crianças (SIM-P)***

Estudos iniciais indicavam que crianças com infecção por SARS - CoV - 2 geralmente apresentavam sintomas leves ou eram assintomáticas. No entanto, no final de abril de 2020, o Reino Unido relatou uma síndrome relacionada à infecção por SARS - CoV - 2 caracterizada por hiperinflamação e envolvimento de múltiplos órgãos em crianças, apresentando características clínicas semelhantes à doença de Kawasaki (KD) e síndrome do choque tóxico. Esta síndrome foi denominada síndrome inflamatória multissistêmica em crianças (SIM - P) associada a COVID - 19 pelos Centros de Controle de Doenças e Prevenção (Yasuhara et al., 2020).



De acordo com o CDC, em 1º de novembro de 2021, havia 5.526 casos notificados de SIM-P nos EUA com 48 óbitos, com idade mediana de 9 anos (cinquenta por cento dos pacientes entre de 5 a 13 anos), e 60% eram do sexo masculino. Cerca de 60% dos pacientes com informações de raça/etnia disponíveis ocorreram em crianças hispânicas/latinas (1.467 pacientes) ou negras, não hispânicas (1.666 pacientes). Um resultado de teste positivo para SARS CoV-2 foi encontrado em 99%, entretanto, o 1% restante das crianças estava em contato com alguém com COVID-19 (CDC, novembro 2021).

Em abril de 2021, o American College of Rheumatology (ACR) revisou suas diretrizes clínicas para diagnosticar e controlar a hiperinflamação e SIM-P associados a casos pediátricos de infecção por SARS-CoV-2. As orientações mais recentes do ACR continuam a ser atualizadas conforme mais casos são diagnosticados e a compreensão da patogênese e do manejo do SIM-P evolui. Agora há um consenso clínico de que existem duas condições graves raras e distintas em crianças infectadas com SARS-CoV-2. A hiperinflamação, ou os efeitos da 'tempestade de citocinas' durante a fase aguda da infecção por SARS-CoV-2, e a SIM-P, que é uma manifestação tardia da infecção por SARS-CoV-2 em crianças, caracterizada por febre sistêmica inflamação e disfunção de múltiplos órgãos. O ACR também forneceu recomendações clínicas para crianças com hiperinflamação durante a fase infecciosa aguda da infecção por SARS-CoV-2 [Henderson et al., 2021].

Embora as diretrizes de diagnóstico e tratamento clínico estejam sendo desenvolvidas, o diagnóstico de SIM-P continua desafiador porque as crianças podem apresentar sintomas inespecíficos, incluindo febre, infecção do trato respiratório, perda do paladar e do olfato. A SIM-P grave pode se apresentar com características clínicas semelhantes à síndrome do choque tóxico, miocardite, meningite, sepse ou vasculite sistêmica. No entanto, crianças que estiveram em contato com adultos com COVID-19 e que apresentam febre, conjuntivite, erupção cutânea e sintomas abdominais devem ser submetidas a um teste rápido para infecção por SARS-CoV-2 e devem ser encaminhadas a uma unidade especializada em doenças infecciosas pediátricas [CDC, 2021 e Henderson et al., 2021].

Em relação ao coração, a SIM-P é uma doença crítica, com até 80% dos pacientes necessitando de cuidados intensivos, 50% apresentando características de disfunção sistólica do VE e miocardite e 10% a 20% desenvolvendo aneurismas de artéria coronária. Mesmo em pacientes apresentando função sistólica preservada, ainda pode ocorrer lesão miocárdica, detectada por medidas ecocardiográficas de disfunção diastólica (Capone et al., 2021).

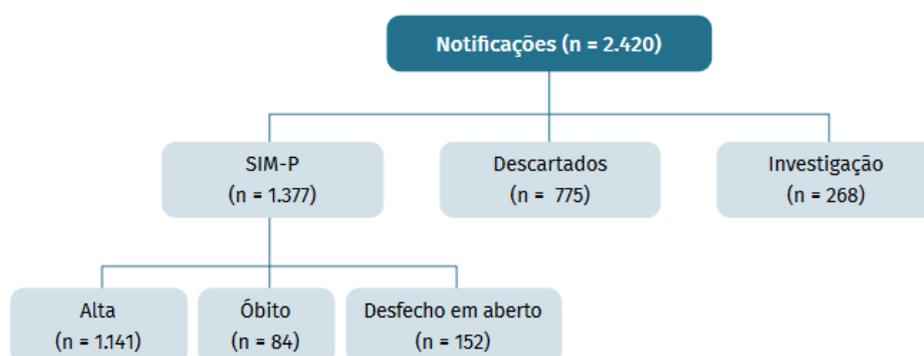
Quanto à incidência dessa síndrome, devido a recente descoberta, ainda são poucos os dados publicados. Entretanto, Payne et al (2021) observou nos Estados Unidos uma incidência de 316 casos por milhão de pessoas abaixo de 21 anos infectadas pelo SARS-CoV-2, com incidência maior entre crianças abaixo de 10 anos e de raças negra, hispânica e latina, quando comparados a crianças brancas.

#### *Situação epidemiológica da SIM-P no Brasil*

Até 13 de novembro de 2021 (Semana Epidemiológica 45/2021), foram notificados 2.420 casos suspeitos da SIM-P associada à Covid-19 em crianças e adolescentes de 0 a 19 anos no território



nacional, desses, 1.377 (57%) casos foram confirmados para SIM-P, 775 (32%) foram descartados (por não preencherem os critérios de definição de caso ou por ter sido constatado outro diagnóstico que melhor justifique o quadro clínico) e 268 (11%) seguem em investigação. Dos casos confirmados, 84 evoluíram para óbito (letalidade de 6,1%), 1.141 tiveram alta hospitalar e 152 estão com o desfecho em aberto (Figura 4 abaixo) (MS, 2021).



Fonte: REDCap/MS. Atualizados em 14/11/2021. Dados preliminares, sujeitos a alterações.

**Figura 4.** Casos de SIM-P associada à Covid-19 em crianças e adolescentes de 0 a 19 anos no Brasil, 2021.

Dentre os casos confirmados para SIM-P, há predominância de crianças e adolescentes do sexo masculino (57,3% / n = 790) e o sexo feminino representou 42,6% (n = 587). Em relação à faixa etária, o maior número de notificações foi em crianças de 01 a 04 anos (33,1 % / n = 456), seguido pela faixa etária de 05 a 09 anos (32,2% / n = 443), 10 a 14 anos (20,3% / n = 280), menor de 1 ano (11,5% / n = 158) e 15 a 19 anos (2,9% / n = 40). A mediana da idade foi de 5 anos. Dentre os óbitos, a maior parte ocorreu em crianças de 5 a 9 anos (27,4% / n = 23), seguida pela faixa etária de 10 a 14 anos (22,6% / n = 19), 01 a 04 anos (21,4% / n = 18), menor que 1 ano (17,9% / n = 15) e 15 a 19 anos (10,7% / n = 9) (Figura 47). A mediana da idade dos casos que evoluíram para óbito foi de 7 anos.

A raça/cor parda é a mais frequente entre os casos de SIM-P (n = 502 / 36,5%), seguida da branca (n = 487 / 35,4%), preta (n = 70 / 5,1%), indígena (n = 5 / 0,4%) e amarela (n = 2 / 0,2%).

A incidência acumulada dos casos de SIM-P no Brasil é de 2,31 casos a cada 100.000 habitantes em crianças e adolescentes até 19 anos. A UF com maior incidência acumulada é o Distrito Federal, com 8,26 casos a cada 100.000 habitantes, seguido pelo estado de Alagoas, com 5,92 casos a cada 100.000 habitantes (0-19 anos) (MS,2021).

### **3.4 Outras manifestações graves/óbitos em crianças relacionados à infecção por SARS-CoV2**

A Síndrome Respiratória Aguda Grave (SRAG) é uma manifestação importante da COVID-19 que leva os infectados à hospitalização e a óbito, caracterizada pela hiperprodução de citocinas



principalmente pró-inflamatórias, como IL-1, IL-6, IL-12, IFN- $\gamma$  e TNF- $\alpha$ , visando preferencialmente o tecido pulmonar.

Apesar da baixa gravidade da infecção em crianças quando comparadas a adultos, o número de casos de SARS é considerado alto e o impacto ainda é importante.

Para fins de monitoramento de casos hospitalizados de COVID-19 no Brasil, o Ministério da Saúde incorporou a testagem do vírus SARS-CoV-2, causador da COVID-19, à vigilância de síndrome respiratória aguda grave (SRAG). A notificação de casos é compulsória e os registros são armazenados no banco de dados informatizado SIVEP-Gripe (Sistema de Informação de Vigilância Epidemiológica da Gripe) (MS, 2021).

Em 2021, até a 46ª Semana Epidemiológica haviam sido registrados 19.474 casos de SRAG devido a infecção por SARS CoV-2 em indivíduos de 0 a 19 anos (Tabela 17).

**Tabela 17.** Síndrome Respiratória Aguda Grave (SRAG) hospitalizados, segundo classificação final, faixa etária e sexo. Brasil, 2021 até SE 46.

Faixa etária (em anos)	Síndrome Respiratória Aguda Grave (SRAG)						Total
	Covid-19	Influenza	Outros Vírus Respiratórios	Outros Agentes Etiológicos	Não Especificado	Em Investigação	
<1	5.006	80	7.483	212	23.320	6.307	42.408
1 a 5	5.228	117	4.738	266	33.170	7.573	51.092
6 a 19	9.240	50	903	190	17.728	4.298	32.409
20 a 29	46.448	52	228	188	13.565	5.570	66.051
30 a 39	136.396	126	192	300	19.111	12.256	168.381
40 a 49	206.214	163	165	360	24.877	17.431	249.210
50 a 59	252.278	199	210	433	33.808	21.385	308.313
60 a 69	222.219	153	277	635	43.424	19.916	286.624
70 a 79	166.995	158	302	669	44.673	16.691	229.488
80 a 89	90.887	103	258	556	35.806	10.655	138.265
90 ou mais	24.010	25	83	224	12.400	2.966	39.708
<b>Sexo</b>							
Masculino	651.275	678	8.093	2.192	156.726	67.524	886.488
Feminino	513.502	548	6.741	1.841	145.038	57.453	725.123
Ignorado	144	0	5	0	118	71	338
<b>Total geral</b>	<b>1.164.921</b>	<b>1.226</b>	<b>14.839</b>	<b>4.033</b>	<b>301.882</b>	<b>125.048</b>	<b>1.611.949</b>

Fonte: SIVEP-Gripe. Dados atualizados em 22/11/2021 às 12h, sujeitos a revisões.

Fonte: [https://www.gov.br/saude/pt-br/media/pdf/2021/novembro/13/boletim\\_epidemiologico\\_covid\\_88\\_12nov21\\_final.pdf](https://www.gov.br/saude/pt-br/media/pdf/2021/novembro/13/boletim_epidemiologico_covid_88_12nov21_final.pdf)

O número de óbitos decorrentes de SRAG devido à infecção por SARS CoV-2 embora bem inferior ao observado em adultos não é desprezível. Até a semana epidemiológica 46 foram registrados 1.387 óbitos em indivíduos de 0 a 19 anos (Tabela 18).



**Tabela 18.** Óbitos por Síndrome Respiratória Aguda Grave (SRAG), segundo classificação final, faixa etária e sexo. Brasil, 2021 até SE 46.

Faixa etária (em anos)	Óbitos por Síndrome Respiratória Aguda Grave (SRAG)						Total
	Covid-19	Influenza	Outros Vírus Respiratórios	Outros Agentes Etiológicos	Não Especificado	Em Investigação	
<1	400	1	85	5	498	29	1.018
1 a 5	205	0	40	9	264	4	522
6 a 19	782	0	26	13	417	15	1.253
20 a 29	5.677	3	11	37	855	28	6.611
30 a 39	20.225	5	12	60	1.788	70	22.160
40 a 49	41.443	21	22	60	3.276	178	45.000
50 a 59	69.469	32	34	86	5.517	280	75.418
60 a 69	86.182	32	48	124	8.691	355	95.432
70 a 79	79.423	39	67	144	10.312	387	90.372
80 a 89	50.425	28	58	112	9.440	304	60.367
90 ou mais	15.124	8	27	52	3.907	116	19.234
<b>Sexo</b>							
Masculino	204.974	100	225	428	23.882	962	230.571
Feminino	164.339	69	205	274	21.076	803	186.766
Ignorado	42	0	0	0	7	1	50
<b>Total geral</b>	<b>369.355</b>	<b>169</b>	<b>430</b>	<b>702</b>	<b>44.965</b>	<b>1.766</b>	<b>417.387</b>

Fonte: SIVEP-Gripe. Dados atualizados em 22/11/2021 às 12h, sujeitos a revisões.

### 3.5 Situação epidemiológica da Covid-19 – Brasil

No Brasil, até 03/12/2021, 64% da população brasileira (136 milhões de pessoas) já havia sido totalmente imunizada e 13% havia recebido pelo menos uma dose da vacina. Com o aumento de pessoas imunizadas, os casos diagnosticados, internações hospitalares e óbitos relacionados a Covid-19 passaram a diminuir.

A Semana Epidemiológica 46 de 2021 encerrou com um total de 58.312 novos casos registrados, o que representa uma redução de 27% (diferença de -21.202 casos) quando comparado ao número de casos registrados na SE 45 (79.514). Em relação aos óbitos, a SE 46 encerrou com um total 1.365 novos registros de óbitos representando uma redução de 26% (diferença de -469 óbitos) se comparado ao número de óbitos novos na SE 45 (1.834 óbitos).

O maior registro de notificações de casos novos em um único dia (150.106 casos) ocorreu no dia 18 de setembro de 2021 (Figura 5) e de novos óbitos (4.249 óbitos) em 8 de abril de 2021 (Figura 6). Destaca-se que a data de notificação pode não representar o dia de ocorrência dos eventos, mas exprime o período no qual os dados foram informados nos sistemas de informação do MS. Anteriormente, considerando o período após agosto de 2020, o dia no qual foi observado o menor



número de casos novos (3.838 casos) foi 1º de novembro de 2021 e o menor número de óbitos novos (59 óbitos), em 7 de novembro de 2021.

## Casos Confirmados

Casos novos de COVID-19 por data de notificação

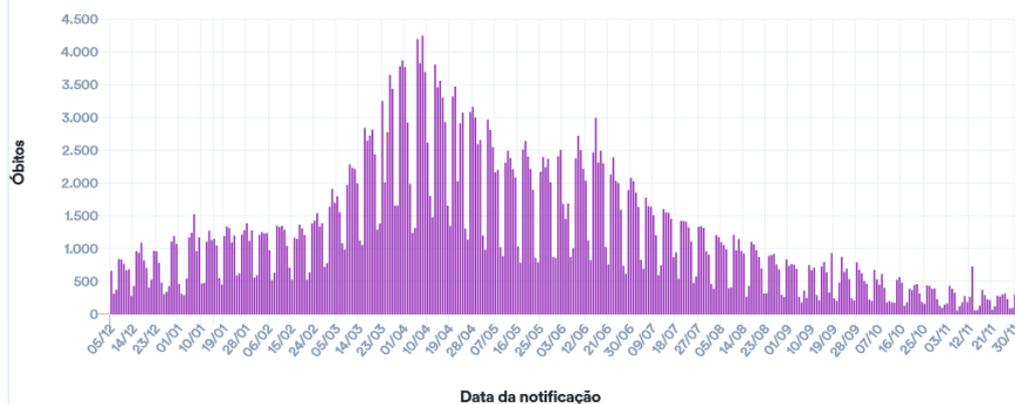


Fonte: Secretarias Estaduais de Saúde. Brasil, 2020

**Figura 5.** Casos novos de Covid-19 por data de notificação. Brasil.

## Óbitos Confirmados

Óbitos de COVID-19 por data de notificação



Fonte: Secretarias Estaduais de Saúde. Brasil, 2020

**Figura 6.** Óbitos por Covid-19 por data de notificação. Brasil.



### *Atualização sobre as variantes do vírus sars-cov-2*

Em colaboração com os especialistas de sua rede de instituições e pesquisas no mundo, a Organização Mundial da Saúde (OMS) avalia rotineiramente as variantes do vírus SARS-CoV-2. Essas análises observam principalmente se o comportamento das novas variantes resulta em mudanças na transmissibilidade, na clínica da doença e também na gravidade; algumas alterações podem sugerir a necessidade de tomada de decisão pelas autoridades nacionais para implementação de novas medidas de prevenção e controle da doença. Uma vigilância genômica estabelecida e oportuna colabora no fortalecimento de tais orientações e, com o atual cenário pandêmico, essa é uma ferramenta orientadora para a tomada de decisão dos gestores.

Conforme dados do Boletim Epidemiológico da OMS, disponível em: <https://www.who.int/publications/m/item/weekly-epidemiological-update-on-covid-19---23-november-2021>, globalmente nas últimas semanas, continua sendo observada a predominância da VOC Delta, com declínio das outras VOC, provavelmente devido a sua capacidade de transmissibilidade, a VOC Delta superou as outras VOC (Gamma, Beta e Alpha) em alguns países. Nos últimos sessenta dias, a VOC Delta foi mais identificada que outras VOC, das 845.087 sequências inseridas na plataforma GISAID (Plataforma de iniciativa científica e global, que fornece dados genômicos do vírus influenza e do SARS-CoV-2), 842.992 (99,8%) eram Delta, 519 (0,1%) Gamma, 212 (< 0,1%) Alpha, 16 (< 0,1%) Beta e 0,1% compreendem outras variantes circulantes. Contudo, ainda pode ser observada uma variação nos continentes e ao nível de países, na predominância de VOC, mais notavelmente em países da América do Sul, onde a progressão de identificação da VOC Delta ainda é mais gradual e outras VOC contribuem com uma importante proporção.

Em 26/11/2021, a OMS em discussões com sua rede de especialistas (link de acesso: [https://www.who.int/news/item/26-11-2021-classification-of-omicron-\(b.1.1.529\)-sars-cov-2-variant-of-concern](https://www.who.int/news/item/26-11-2021-classification-of-omicron-(b.1.1.529)-sars-cov-2-variant-of-concern)), informou sobre a inserção de uma nova VOC do SARS-CoV-2, denominada Omicron (B.1.1.529). A Omicron foi identificada primeiramente em 24/11/2021 em várias províncias da África do Sul, e em seguida já foi relatada em outros países; sugerindo uma alta transmissibilidade. A variante apresenta uma série de mutações, algumas são preocupantes e necessitam de um monitoramento assíduo das vigilâncias nos países.

### **3.6 População-alvo**

Segundo o IBGE, no último censo populacional realizado no Brasil em 2010, o país registrou a existência de 8.725.413 meninos e 8.441.348 meninas entre 10 a 14 anos e 7.624.144 meninos e 7.345.231 meninas entre 5 a 9 anos de idade (Figura 7). Cabe registrar que ao observarmos a pirâmide etária, percebe-se uma diminuição no número de nascimentos, sendo o número de crianças entre 0 a 4 anos no censo de 2010 de 7.016.987 meninos e 6.779.172 meninas (IBGE, 2021).



### Distribuição da população por sexo, segundo os grupos de idade

BRASIL - 2010

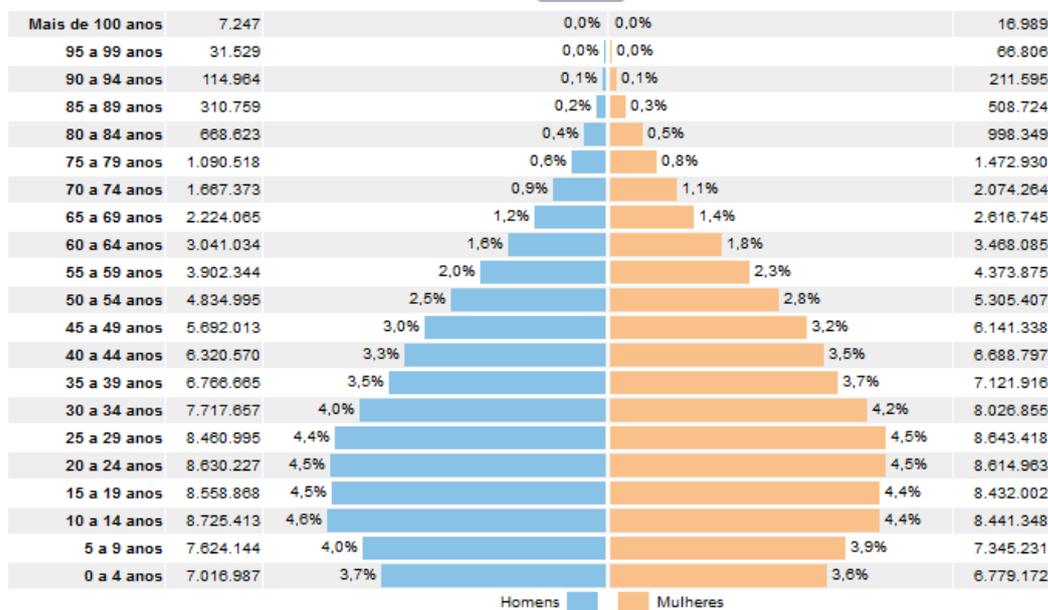


Figura 7. Pirâmide etária do Brasil, 2010.

Desta forma, pelo censo Brasil de 2010 havia 32.136.136 crianças entre 5 a 14 anos. Como não houve outro censo populacional após 2010, considerando que houve um achatamento da base da pirâmide e a presença de crianças entre 12 a 14 anos, poderíamos superestimar a população-alvo desta ampliação de uso em cerca de 32 milhões.

### 3.7 Avaliação quantitativa de risco-benefício para crianças de 5 a 11 anos de idade

O FDA conduziu uma avaliação quantitativa de benefício-risco para o uso de uma série primária de 2 doses da vacina Pfizer-BioNTech COVID-19 em crianças de 5 a 11 anos de idade (FDA, 2021). Os principais benefícios avaliados incluem casos evitáveis de COVID-19, hospitalizações, admissões em unidade de terapia intensiva (UTI) e óbitos devido ao COVID-19. Os principais riscos incluem casos de miocardite/ pericardite em excesso e hospitalizações relacionadas, admissões em UTI e mortes atribuíveis a miocardite/pericardite. Os benefícios e riscos são avaliados por milhão de indivíduos totalmente vacinados com e sem estratificação por sexo e em comparação com as faixas etárias de 12 a 15 anos e de 16 a 17 anos.

O modelo avalia os benefícios da proteção da vacina em um período de 6 meses após a conclusão da série primária. O modelo assume VE de 70% contra casos de COVID-19 e 80% contra hospitalização associada a COVID-19 com base em um estudo de eficácia da vacina do CDC para idades de 20+ anos durante a circulação da variante Delta. As taxas de incidência de casos de COVID-19 para a semana de 11 de setembro de 2021 foram obtidas no sistema COVID-NET para todos os grupos de



sexo/idade. O COVID-NET cobre aproximadamente 10 por cento da população dos EUA. As médias de quatro semanas da taxa de incidência de hospitalizações (semana terminando em 21/08/2021 até a semana finalizando em 11/09/2021) foram utilizadas devido à variabilidade nas taxas. As estimativas para a porcentagem de hospitalizações que resultaram em admissão em UTI e a porcentagem de pacientes hospitalizados que morreram são baseadas nas taxas cumulativas de hospitalizações, admissões em UTI e óbitos para cada sexo / grupos de idade relatados no COVID-NET desde março de 2020. A taxa de mortalidade entre crianças de 5 a 11 anos são mais baixas no COVID-NET do que em outras fontes de dados nacionais, como o CDC COVID-19 Data Tracker. Isso pode ser devido a diferenças geográficas na notificação de casos e à trajetória recente da pandemia. Essa diferença levará a uma estimativa conservadora dos benefícios do modelo. O modelo assume que as taxas de incidência de casos de COVID-19 e hospitalizações permanecem constantes durante o período de avaliação de 6 meses.

As estimativas de excesso de miocardite / pericardite entre indivíduos totalmente vacinados com idades entre 12-15 anos e idades entre 16-17 anos baseiam-se nos dados de pedidos de assistência médica da Optum para o período de 12/10/2020 a 07/10/2021, que é uma abordagem conservadora que inclui casos não confirmados. Para esta análise, a estimativa para as idades de 12-15 anos é aplicada às idades de 5-11 anos porque os dados de miocardite/pericardite associada à vacina não estão disponíveis para este grupo de idade. As proporções de hospitalizações por miocardite/pericardite atribuíveis à vacina e admissões em UTI foram obtidas no Vaccine Safety Datalink (grupo de 12-17 anos de idade). Algumas dessas hospitalizações e admissões na UTI podem ser preventivas e, portanto, não são clinicamente equivalentes às hospitalizações e admissões à UTI COVID-19. A dose destinada ao uso em crianças de 5 a 11 anos (10 µg), é inferior à dose utilizada em adolescentes de 12 a 15 anos (30 µg), sendo observada reatogenicidade sistêmica associada aos respectivos teores de antígenos em estudos clínicos. Espera-se que essa reatogenicidade seja menor também para crianças de 5 a 11 anos de idade por conta da menor dose. Portanto, assumir a mesma taxa de miocardite associada à vacina para crianças de 5 a 11 anos de idade que foi observada para adolescentes de 12 a 15 anos de idade nos dados da Optum pode ser uma superestimativa conservadora.

As entradas do modelo descritas acima foram usadas para desenvolver o “Cenário 1”, um modelo básico a partir do qual cinco cenários alternativos foram derivados para abordar as incertezas principais associadas às entradas do modelo. Os resultados do modelo indicam que a incidência de COVID-19 é altamente influente para os benefícios da vacina. Para explicar a dinâmica incerta da pandemia, o FDA avalia os benefícios e riscos no Cenário 2 com incidência de COVID-19 próxima ao pico recente, e Cenário 3 com incidência de COVID-19 próxima à menor incidência registrada desde o início da pandemia. Esses dois cenários fornecem limites prováveis para possíveis estados futuros da pandemia. O cenário 4 (90% de eficácia da vacina contra casos e 100% de eficácia contra hospitalizações) testa o impacto sobre os benefícios e riscos da eficácia da vacina potencialmente mais elevada sugerida pela análise de eficácia descritiva recentemente submetida pelo Patrocinador.



O cenário 5 com um múltiplo de 3x da taxa de mortalidade é usado para corresponder à taxa de mortalidade cumulativa para crianças de 5 a 11 anos vista no Data Tracker do CDC. O Cenário 6 usa uma taxa 50% menor de miocardite atribuível do que o Cenário 1 para abordar a incerteza associada à taxa de miocardite atribuível à vacina em crianças de 5 a 11 anos, para as quais os dados não estão disponíveis.

Os resultados da avaliação risco-benefício estão resumidos na Tabela 19 abaixo. Os resultados preveem que nos cenários 1 (base), 2 (incidência de pico de COVID), 4 (alta eficácia) e 5 (alta taxa de mortalidade de COVID) e 6 (baixa taxa de miocardite atribuível), os benefícios de 2 doses de Comirnaty® na vacinação primária superam os riscos nas idades de 5 a 11 anos. No Cenário 3 (baixa incidência), o modelo prevê mais hospitalizações em excesso devido a miocardite/ pericardite relacionada à vacina, em comparação com hospitalizações evitadas devido a COVID-19 em meninos e em ambos os sexos combinados. No entanto, em consideração às diferentes implicações clínicas da hospitalização por COVID-19, devido à gravidade dos casos de SIM-P, por exemplo, versus hospitalização por miocardite/pericardite associada à vacina (geralmente brandos) e benefícios relacionados à prevenção de casos não hospitalizados de COVID-19 com morbidade significativa, os benefícios gerais da vacina podem ainda superar os riscos neste cenário de baixa incidência. Se o risco de miocardite/pericardite nessa faixa etária for menor do que a suposição conservadora usada no modelo, a relação risco-benefício seria ainda mais favorável.



**Tabela 19.** Desfechos do modelo de predição de benefício-risco dos cenários 1-6 por um milhão de crianças de 5-11 anos de idade totalmente vacinadas (2 doses).

Sex	Benefit: Prevented COVID-19 Cases	Benefit: Prevented COVID-19 Hospitalizations	Benefit: Prevented COVID-19 ICU Admissions	Benefit: Prevented COVID-19 Deaths	Risk: Excess Myocarditis Cases	Risk: Excess Myocarditis Hospitalizations	Risk: Excess Myocarditis ICU Admissions	Risk: Excess Myocarditis Deaths
<b>Males &amp; Females</b>								
Scenario 1	45,773	192	62	1	106	92	34	0
Scenario 2	54,345	250	80	1	106	92	34	0
Scenario 3	2,639	21	7	0	106	92	34	0
Scenario 4	58,851	241	77	1	106	92	34	0
Scenario 5	45,773	192	62	3	106	92	34	0
Scenario 6	45,773	192	62	1	53	46	17	0
<b>Males only</b>								
Scenario 1	44,790	203	67	1	179	156	57	0
Scenario 2	54,345	250	82	1	179	156	57	0
Scenario 3	2,639	21	7	0	179	156	57	0
Scenario 4	57,857	254	83	1	179	156	57	0
Scenario 5	44,790	203	67	3	179	156	57	0
Scenario 6	44,790	203	67	1	89	78	29	0
<b>Females only</b>								
Scenario 1	45,063	172	54	1	32	28	10	0
Scenario 2	54,345	250	78	2	32	28	10	0
Scenario 3	2,639	21	7	0	32	28	10	0
Scenario 4	57,938	215	67	2	32	28	10	0
Scenario 5	45,063	172	54	4	32	28	10	0
Scenario 6	45,063	172	54	1	16	14	5	0

Scenario 1: COVID-19 incidence as of September 11, 2021, VE 70% vs. COVID-19 cases and 80% vs. COVID-19 hospitalization.  
 Scenario 2: COVID-19 incidence at peak of U.S. Delta variant surge at end of August 2021, VE 70% vs. COVID-19 cases and 80% vs. COVID-19 hospitalization.  
 Scenario 3: COVID-19 incidence as of nadir in June 2021, VE 70% vs. COVID-19 cases and 80% vs. COVID-19 hospitalization.  
 Scenario 4: COVID-19 incidence as of September 11, 2021, VE 90% vs. COVID-19 cases and 100% vs. COVID-19 hospitalization.  
 Scenario 5: COVID-19 case incidence as of September 11, 2021, VE 70% vs. COVID-19 cases and 80% vs. COVID-19 hospitalization, COVID-19 death rate 300% that of Scenario 1.  
 Scenario 6: COVID-19 incidence as of September 11, 2021, VE 70% vs. COVID-19 cases and 80% vs. COVID-19 hospitalization, excess myocarditis cases 50% of Scenario 1.

Entendemos que, embora essa avaliação tenha sido realizada com dados oriundos dos Estados Unidos, as conclusões podem ser extrapoladas em certa medida para o Brasil, considerando os diferentes cenários estudados.

## 4. Avaliação de Benefício-Risco

### *Benefícios*

Os dados disponíveis apoiam a eficácia da vacina Pfizer-BioNTech COVID-19 na prevenção do COVID-19 sintomática entre crianças de 5 a 11 anos de idade. As análises de *immunobridging*, baseadas em respostas de anticorpos neutralizantes SARS-CoV-2, do estudo C4591007 atenderam aos critérios de sucesso pré-especificados que permitem a inferência da eficácia da vacina neste grupo de idade. Além disso, a evidência direta de benefício clínico é fornecida por uma análise descritiva preliminar de VE contra COVID-19 sintomático de qualquer gravidade, com uma estimativa pontual de VE de 90,7% (IC de 95% nos dois lados: 67,7%, 98,3%) em comparação com placebo. Esta estimativa pontual de VE é semelhante à VE estimada entre adultos inscritos no ensaio de eficácia



controlado por placebo de Fase 3 que apoiou a autorização original pela ANVISA, bem como estimativas de VE em adultos de estudos observacionais do mundo real. Embora nenhum caso de COVID-19 grave tenha sido registrado durante o acompanhamento do estudo até o momento, é altamente provável que a eficácia da vacina contra COVID-19 grave entre crianças de 5 a 11 anos de idade seja ainda maior do que a eficácia da vacina contra COVID-19 não grave, como é o caso dos adultos.

A Síndrome Respiratória Aguda Grave (SRAG) é uma manifestação importante da COVID-19 que leva os infectados à hospitalização e a óbito, caracterizada pela hiperprodução de citocinas principalmente pró-inflamatórias, como IL-1, IL-6, IL-12, IFN- $\gamma$  e TNF- $\alpha$ , visando preferencialmente o tecido pulmonar.

Apesar da baixa gravidade da infecção em crianças quando comparadas a adultos, o número de casos de SRAG é considerado alto e o impacto ainda é importante. Somente em 2021, até a semana epidemiológica 46 (14/11/2021) foram registradas 14.363 hospitalizações por Síndrome Respiratória Aguda Grave (SRAG) relacionada à Covid-19 entre crianças de 0 a 19 anos de idade, sendo 5.006 hospitalizações na faixa etária até 1 ano de idade, 5.228 hospitalizações na faixa etária de 1 a 5 anos e 9.240 na faixa etária de 6 a 19 anos. Dessas, 1.387 foram a óbito, 400 na faixa até 1 anos de idade, 205 na faixa etária de 1 a 5 anos de idade e 782 na faixa etária de 6 a 19 anos de idade. Comparativamente, no mesmo período, 247 crianças entre 0 a 19 anos foram hospitalizadas devido a Síndrome Respiratória Aguda Grave (SRAG) relacionada à Influenza, a maioria na faixa etária até 5 anos de idade e apenas 1 criança foi a óbito.

Outro benefício em destaque será a prevenção de sequelas importantes da Covid-19 na população pediátrica, como a síndrome inflamatória multissistêmica em crianças (SIM-P), que é uma manifestação tardia da infecção por SARS-CoV-2 em crianças, caracterizada por febre sistêmica, inflamação e disfunção de múltiplos órgãos. A SIM-P é uma doença crítica, com até 80% dos pacientes necessitando de cuidados intensivos, 50% apresentando características de disfunção sistólica do ventrículo esquerdo e miocardite e 10% a 20% desenvolvendo aneurismas de artéria coronária. Mesmo sendo considerada de baixa incidência é de alta gravidade e levou a pelo menos 1.377 crianças à hospitalização com 84 óbitos, desde o diagnóstico dos primeiros casos na semana epidemiológica 12 de 2020 (15 de março de 2020) até 07 de novembro de 2021 (Semana Epidemiológica 45/2021). Em relação à faixa etária, 443 crianças tinham entre 5 a 9 anos de idade e 280 entre 10 a 14 anos. Dessas 23 com idade entre 5 a 9 anos e 19 entre 10 a 14 anos foram a óbito. A mediana da idade dos casos que evoluíram para óbito foi de 7 anos.

Em termos de comparação em relação à mortalidade por outras causas, segundo o Datasus ocorreram 8 óbitos em crianças entre 5 a 9 anos, reduzíveis pelas ações de imunoprevenção, somados os anos de 2018 e 2019. Mesmo em relação às maiores causas de mortalidade entre crianças de 5 a 9 anos de idade em 2019, houve 597 registros de óbitos por CID-10: II. Neoplasias (tumores).

A prevenção do COVID-19 sintomático também provavelmente resultará na prevenção de sequelas, como sintomas pós-COVID (também conhecido como “COVID longo”). Uma vez que a carga geral de COVID-19 é menor em crianças de 5 a 11 anos de idade em comparação com adultos, os benefícios da vacina em nível populacional, em particular entre indivíduos saudáveis com baixo risco de COVID-19 grave, provavelmente serão menores em crianças de 5 a 11 anos de idade do que em adultos e dependerá em grande parte da incidência de COVID-19. No entanto, dada a incerteza da pandemia de COVID-19, o aparecimento de novas variantes, o aumento do número de casos de covid-19 em crianças ao redor do mundo e a probabilidade de transmissão contínua de SARS-CoV-2



durante os meses seguintes, a implementação da vacinação para crianças de 5 a 11 anos de idade provavelmente terá um efeito substancial sobre a morbidade e mortalidade associadas a COVID-19 nesta faixa etária e possível redução da transmissibilidade para outras populações, como de idosos. O impacto das medidas atualmente em vigor para mitigar a transmissão do SARS-CoV-2 em ambientes onde as crianças se reúnem com outras crianças e com adultos também contribui para a consideração dos benefícios da vacina neste grupo etário. Se essas medidas forem relaxadas, os benefícios potenciais da vacinação nessa faixa etária podem ser ainda maiores.

#### *Incertezas relacionadas aos benefícios*

As incertezas associadas aos benefícios da vacina Pfizer-BioNTech COVID-19 quando usada em crianças de 5 a 11 anos de idade incluem o seguinte:

- Duração da proteção e necessidade potencial de doses de reforço.
- Eficácia em certas populações com alto risco de COVID-19 grave, incluindo crianças altamente imunocomprometidas.
- Benefícios (e em particular a necessidade de uma série primária de 2 doses) em crianças previamente infectadas com SARS-CoV-2 em relação àquelas que não foram previamente infectadas; apesar dessas incertezas, no entanto, os dados disponíveis suportam que indivíduos previamente infectados são suscetíveis a reinfeção.
- A eficácia futura da vacina conforme influenciada pelas características da pandemia, incluindo o surgimento de novas variantes.
- Eficácia da vacina contra infecções assintomáticas.
- Eficácia da vacina contra a transmissão do SARS-CoV-2.

#### *Riscos conhecidos e potenciais*

Em crianças de 5 a 11 anos de idade, houve taxas mais altas de reações adversas locais e sistêmicas solicitadas, linfadenopatia e reações de hipersensibilidade em indivíduos do grupo vacinado do que em indivíduos do grupo placebo. No geral, as taxas dessas reações adversas relatadas entre crianças de 5 a 11 anos de idade foram menores do que as relatadas entre grupos de idade mais avançada e provavelmente refletem o conteúdo mais baixo de mRNA da vacina. Ao considerar eventos adversos não solicitados relatados entre as crianças de 5 a 11 anos de idade, os dados de segurança disponíveis de um banco de dados total de aproximadamente 3.100 crianças vacinadas não sugerem quaisquer novas preocupações de segurança, em comparação com o perfil de segurança descrito em grupos de idade mais avançada.

A anafilaxia, principalmente entre indivíduos com histórico de reações alérgicas graves a outros medicamentos ou alimentos, foi documentada como ocorrendo a uma taxa de aproximadamente 6 casos por milhão de doses, entre os indivíduos vacinados de 16 anos de idade ou mais (semelhante em magnitude às taxas relatadas de anafilaxia após vacinas preventivas aprovadas). O risco de reações alérgicas, incluindo o potencial para reações alérgicas graves e a necessidade de os profissionais de saúde serem capazes de controlá-las caso ocorram e a 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 posteriormente como parte do plano de farmacovigilância para a vacina.

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 de idade mais jovens e mais velhos. Em contraste com a miocardite na era pré-COVID, a maioria dos casos relatados de miocardite associada à vacina envolveu a resolução rápida dos sintomas com tratamento conservador; no entanto, as sequelas de longo prazo da miocardite associada à vacina, se houver, ainda precisam ser determinadas. O risco de miocardite/ pericardite associada à vacina entre crianças de 5 a 11 anos de idade é desconhecido até o momento.

Nenhum caso de miocardite ou pericardite foi relatado entre mais de 3.000 crianças vacinadas no ensaio clínico, a maioria das quais teve pelo menos 2 semanas de acompanhamento pós-dose 2. No entanto, este banco de dados de segurança não é grande o suficiente para quantificar a frequência de uma reação adversa incomum. Os dados que sustentam que o risco de miocardite associada à vacina pode ser menor entre crianças de 5 a 11 anos de idade, em comparação com adolescentes de 16 a 17 anos de idade, são: i) uma taxa mais baixa de miocardite associada à vacina entre adolescentes de 12 a 15 anos em comparação com adolescentes de 16-17 anos de idade, ii) uma menor incidência de miocardite na era pré-COVID entre crianças de 5 a 11 anos de idade em comparação com adolescentes, e iii) menores taxas de reatogenicidade sistêmica em crianças de 5 a 11 anos de idade associada ao menor teor de mRNA da vacina destinado ao uso nesta faixa etária.

#### *Incertezas relacionadas aos riscos*

As incertezas associadas aos riscos da vacina Pfizer-BioNTech COVID-19 quando usada em crianças de 5 a 11 anos de idade incluem o seguinte:

- Risco de miocardite / pericardite, conforme descrito em detalhes no item 3.2 acima.
- 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 aumento da reatogenicidade ou outras questões de segurança entre crianças previamente infectadas.
- Reações adversas que são muito incomuns ou que requerem um acompanhamento mais longo para serem detectadas. A vigilância de segurança ativa e passiva deve continuar durante o período pós-autorização para detectar novos sinais de segurança.

#### *Balanço benefícios x riscos*

Com base na totalidade das evidências científicas disponíveis, incluindo dados de estudos adequados e bem controlados descritos na Seção 7 desta revisão, a vacina Pfizer-BioNTech COVID-19, quando administrada como uma série primária de 2 doses em crianças de 5 a 11 anos de idade, pode ser eficaz na prevenção de doenças graves ou potencialmente fatais ou condições que podem ser causadas pelo SARS-CoV-2. A eficácia da vacina foi inferida por *immunobridging* com base em uma comparação dos títulos de anticorpos neutralizantes de 50% do SARS-CoV-2, um mês após a dose 2 em participantes de 5-11 anos de idade, com aqueles de adultos jovens de 16 a 25 anos de idade, o mais clinicamente relevante subgrupo da população do estudo em que a VE foi demonstrada. Na análise de *immunobridging* planejada, a proporção de GMT dos títulos de anticorpos neutralizantes (crianças para adultos jovens) foi de 1,04% (IC de 95%: 0,93, 1,18) atendendo ao critério de sucesso (limite inferior do IC de 95% para a proporção de GMT > 0,67 e a estimativa pontual  $\geq 1$ ). Em uma análise descritiva de imunogenicidade, as taxas de resposta sorológica entre participantes sem evidência anterior de infecção por SARS-CoV-2 foram observadas em 99,2% por cento das crianças e 99,2%



por cento dos adultos jovens, com uma diferença nas taxas de soroconversão de 0 (IC 95% -2,0 , 2,2), atendendo aos critérios de sucesso pré-especificados do limite inferior do IC de 95% para a diferença na resposta sorológica maior que -10%, os resultados de imunogenicidade foram consistentes entre os subgrupos demográficos. Análises descritivas de um subconjunto de participantes selecionados aleatoriamente (34 indivíduos vacinados com BNT162b2, 4 tratados com placebo) sem evidência de infecção até 1 mês após a dose 2 demonstraram que uma série primária de 10 µg induziu títulos neutralizantes de PRNT contra a cepa de referência e a variante Delta. Em uma análise de eficácia suplementar, a VE após 7 dias após a Dose 2 foi de 90,7% (IC de 95%: 67,7%, 98,3%); 3 casos de COVID-19 ocorreram em participantes de 5 a 11 anos de idade sem histórico prévio de infecção por SARS-CoV-2, e a maioria ocorreu durante julho-agosto de 2021. Embora com base em um pequeno número de casos e análise descritiva suplementar da VE, os dados fornecem evidências diretas convincentes de benefício clínico, além dos dados de *immunobridging*.

Com base nos dados resumidos do estudo de eficácia e nos benefícios e riscos descritos nessa revisão, os benefícios conhecidos e potenciais da vacina superam os riscos conhecidos e potenciais, quando usada para imunização ativa para prevenir COVID-19 causado por SARS-CoV-2 em indivíduos de 5 a 11 anos de idade. Os benefícios conhecidos e potenciais incluem a redução do risco de COVID-19 sintomático e sequelas graves associadas. Os benefícios potenciais incluem a prevenção de COVID-19 em indivíduos com infecção prévia de SARS-CoV-2, redução da infecção assintomática por SARS-CoV-2 e redução da transmissão de SARS-CoV-2. Os riscos conhecidos e potenciais incluem reações adversas locais e sistêmicas comuns (notadamente reações no local da injeção, fadiga, dor de cabeça, dor muscular, calafrios, febre e dor nas articulações), menos comumente linfadenopatia e reações de hipersensibilidade (por exemplo, erupção cutânea, prurido, urticária, angioedema) e, raramente, anafilaxia e miocardite / pericardite (com base na experiência em indivíduos vacinados com Pfizer-BioNTech COVID-19 com 12 anos de idade ou mais). Os riscos que devem ser avaliados adicionalmente 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 disseminado da vacina e com maior duração de acompanhamento. Reconhecendo as incertezas atuais sobre benefícios e riscos, uma análise quantitativa usando suposições conservadoras prevê que os benefícios gerais da vacinação superam os riscos em crianças de 5 a 11 anos de idade.

Assim, considerando todas as informações disponíveis até o momento, conclui-se que o benefício-risco é favorável.

## **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 PROPOSTA:** Comirnaty® é indicado para a imunização ativa para prevenir a doença COVID-19 causada pelo vírus SARS-CoV-2 em indivíduos com idade igual ou superior a 5 anos.



POSOLOGIA PROPOSTA: Comirnaty® (diluir antes de usar) para crianças entre 5 e 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).

### Avaliação *Ad hoc*

Os principais dados relacionados à eficácia e à segurança da vacina Comirnaty® na população de 5 a 11 anos de idade foram discutidos no dia 10/12/2021 em reunião com um grupo de oito consultores *ad hoc*, representantes de diversas sociedades médicas. Os consultores expuseram as suas considerações, em sua maioria relacionadas a potenciais erros de administração, além da necessidade de a empresa apresentar dados para a caracterização da resposta imune celular na população pediátrica, assim como a necessidade de realização de estudo de farmacovigilância ativa no Brasil.

### Termo de Compromisso

Considerando os dados apresentados e a discussão ocorrida com o grupo de consultores *Ad hoc*, a empresa foi demandada 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 do Cumprimento para a Anvisa
1º.	Agendamento de reunião com o Programa Nacional de Imunização para avaliação de um plano ativo de farmacovigilância para o uso pediátrico da vacina, conforme reunião realizada com GPBIO e GFARM em 14/dez/2021.	NA	14/Jan/2022
2º.	Fornecer resultados do estudo que avalia a imunidade celular na população pediátrica, conforme reunião realizada com GPBIO e GFARM em 14/dez/2021.	Out/2022	30/Nov/2022

## 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:

- 130 µg SUS DIL INJ CT 10 FA VD INC X 1,3 ML



## Referências bibliográficas:

Barda N, Dagan N, Ben-Shlomo Y, et al. Safety of the BNT162b2 mRNA Covid-19 Vaccine in a Nationwide Setting. *N Engl J Med.* 2021;385(12):1078-90.

BC classification of Myocarditis \_Version 1.5.0 - <https://brightoncollaboration.us/myocarditis-case-definition-update/>

Boehmer TK, Kompaniyets L, Lavery AM, et al. Association Between COVID-19 and Myocarditis Using Hospital-Based Administrative Data - United States, March 2020-January 2021. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2021;70(35):1228-32

Capone et al, 2021. Six Month Follow-up of Patients With Multi-System Inflammatory Syndrome in Children. *Pediatrics*, vol. 148, issue 4, out. 2021. Disponível em: <https://publications.aap.org/pediatrics/article/148/4/e2021050973/179718/Six-Month-Follow-up-of-Patients-With-Multi-System?autologincheck=redirected>, acesso em 19/11/2021.

Centers for Disease Control and Prevention (CDC) Multisystem inflammatory disease in children (MIS-C) Novembro, 2021. Disponível em <https://covid.cdc.gov/covid-data-tracker/#mis-national-surveillance> Acesso em 20/11/2021.

Centers for Disease Control and Prevention (CDC) Selected Adverse Events Reported after COVID-19 Vaccination. Disponível em: <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/vaccines/safety/adverse-events.html>. Acesso em 20/11/2021.

Chen L, Li X, Chen M, et al. The ACE2 expression in human heart indicates new potential mechanism of heart injury among patients infected with SARS-CoV-2. *Cardiovasc Res.* 2020;116(6):1097-1100.

Diaz GA, Parsons GT, Gering SK, et al. Myocarditis and Pericarditis After Vaccination for COVID-19. *JAMA.* 2021;326(12):1210-2.

FDA – Food and Drug Agency, Emergency Use Authorization (EUA) for an Unapproved Product Review Memorandum. Disponível em: <https://www.fda.gov/media/153947/download> Acesso em 03/12/2021.

Gargano JW, Wallace M, Hadler SC, et al. Use of mRNA COVID-19 Vaccine After Reports of Myocarditis Among Vaccine Recipients: Update from the Advisory Committee on Immunization Practices - United States, June 2021. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2021;70(27):977-82.

Henderson et al. American College of Rheumatology clinical guidance for multisystem inflammatory syndrome in children associated with SARS-CoV-2 and hyperinflammation in pediatric COVID-19: Version 2. *Arthritis Rheumatol.* 2021;73(4):e13–29. Disponível em: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/art.41616> Acesso em 20/11/2021.



IBGE. [https://censo2010.ibge.gov.br/sinopse/webservice/frm\\_piramide.php](https://censo2010.ibge.gov.br/sinopse/webservice/frm_piramide.php) Acesso em 19/11/2021.

Israel Ministry for Health - <https://www.gov.il/en/departments/publications/reports/safety-results-fromnationwide-booster-campaign>

Jain et al. COVID-19 Vaccination–Associated Myocarditis in Adolescents. PEDIATRICS Volume 148, number 5, Novembro 2021. Disponível em: <https://publications.aap.org/pediatrics/article/148/5/e2021053427/181357/COVID-19-Vaccination-Associated-Myocarditis-in?autologincheck=redirected> Acesso em 20/11/2021.

Kanduc D, Shoenfeld Y. Molecular mimicry between SARS-CoV-2 spike glycoprotein and mammalian proteomes: implications for the vaccine. Immunologic Research 2020;68(5):310–13.

Klein NP, Lewis N, Goddard K, et al. Surveillance for Adverse Events After COVID-19 mRNA Vaccination. JAMA. 2021

Mevorach et al., Myocarditis after BNT162b2 mRNA Vaccine against Covid-19 in Israel. N Engl J Med. 2021 Oct 6. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8531987/> Acesso em 20/11/2021.

MS - MINISTÉRIO DA SAÚDE. Secretaria de Vigilância em Saúde. Boletim Epidemiológico Especial. Doença pelo novo Coronavírus – Covid-19. Vol. 90. Semana Epidemiológica 46 • 14/11 a 20/11/2021 Disponível em: [https://www.gov.br/saude/pt-br/media/pdf/2021/novembro/26/boletim\\_epidemiologico\\_covid\\_90\\_26nov21\\_eapv3b.pdf](https://www.gov.br/saude/pt-br/media/pdf/2021/novembro/26/boletim_epidemiologico_covid_90_26nov21_eapv3b.pdf) Acesso em 03/12/2021.

Murk W, Gierada M, Fralick M, et al. Diagnosis-wide analysis of COVID-19 complications: an exposure-crossover study. CMAJ. 2021;193(1):E10-E8. 090177e198c1863e\Approved\Approved On: 02-Dec-2021 19:06 (GMT)

Ngo ST, Steyn FJ, McCombe PA. Gender differences in autoimmune disease. Front Neuroendocrinol. 2014;35(3):347-69.

Ogata AF, Cheng C-A, Desjardins M, et al. Circulating SARS-CoV-2 vaccine antigen detected in the plasma of mRNA-1273 vaccine recipients. Clin Infect Dis. 2021;ciab465.

Oster M, mRNA COVID-19 Vaccine-Associated Myocarditis. VACCINES AND RELATED BIOLOGICAL PRODUCTS ADVISORY COMMITTEE Meeting Date: 26 October 2021. Available at: <https://www.fda.gov/media/153514/download>. Acesso em 19/11/2021.

Payne et al. Incidence of Multisystem Inflammatory Syndrome in Children Among US Persons Infected With SARS-CoV-2. JAMA Network Open, 2021, 4 (6). Disponível em:



<https://jamanetwork.com/journals/jamanetworkopen/fullarticle/2780861>, Acesso em 19/11/2021.

Pepe S, Gregory AT, Denniss AR. Myocarditis, Pericarditis and Cardiomyopathy After COVID-19 Vaccination. *Heart Lung Circ.* 2021;30(10):1425-9.

The Human Protein Atlas. Online. Available from: <https://www.proteinatlas.org/ENSG00000130234-ACE2/tissue> . Acesso em 20/11/2021.

Witberg et al. Myocarditis after Covid-19 Vaccination in a Large Health Care Organization. *N Engl J Med* 2021 Oct 6. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34614329/> Acesso em 20/11/2021.

Tschöpe C, Ammirati E, Bozkurt B, et al. Myocarditis and inflammatory cardiomyopathy: current evidence and future directions. *Nat Rev Cardiol* 2021;18:169–93.

Yasuhara et al., 2020. COVID-19 and multisystem inflammatory syndrome in children: A systematic review and meta-analysis. *Pediatric Pulmonology.* 2020;1–12. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8013394/pdf/PPUL-9999-0.pdf>, acesso em 19/11/2021.

## 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 5 a 11 anos de idade no Diário Oficial de União nº 236-A em 16/12/2021, por meio da Resolução-RE nº 4.678, de 16/12/2021.

**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.**