



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

**Parecer Público de avaliação de solicitação de autorização temporária de uso
emergencial, em caráter experimental, da vacina Comirnaty Bivalente BA.1**

Processo: 25351.316094/2022-09

Interessado: Pfizer Brasil Ltda.

Vacina: vacina covid-19 bivalente (Original + Ômicron BA.1) – Comirnaty Bivalente BA.1

Sumário

1	SUMÁRIO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO.....	2
1.1	Nome do medicamento, composição e apresentações comerciais autorizadas.....	2
1.2	Informações gerais do medicamento	2
1.3	Locais de fabricação do medicamento.....	3
2	DADOS DE TECNOLOGIA FARMACÊUTICA.....	3
2.1	Introdução	3
2.2	Substância ativa.....	4
2.2.1	Processo de Fabricação	4
2.2.2	Impurezas	4
2.2.3	Controle de Qualidade.....	4
2.2.4	Embalagem.....	5
2.2.5	Estabilidade	5
2.3	Produto Terminado.....	5
2.3.1	Desenvolvimento Farmacêutico	5
2.3.2	Fabricação	5
2.3.3	Controle de Qualidade.....	6
2.3.4	Caracterização de impurezas	6
2.3.5	Embalagem.....	6
2.3.6	Estabilidade	7
3	ASPECTOS DE EFICÁCIA E SEGURANÇA	7
3.1	Aspectos não clínicos	7
3.2	Aspectos clínicos	8

3.2.1	Introdução	8
3.2.2	Estudos clínicos avaliados	9
•	Estudo C4591031 - Subestudo E (Relatório Provisório) – adultos > 55 anos de idade.....	9
•	Estudo C4591031 - Subestudo D (Relatório Provisório Coorte 2) – adultos ≥18 a ≤55 anos de idade - Análise de 1 Mês.....	28
4	AVALIAÇÃO BENEFÍCIO-RISCO	40
4.1	Contextualização da doença e epidemiologia.....	40
4.2	Benefícios demonstrados	42
4.3	Incertezas sobre benefícios	43
4.4	Riscos conhecidos.....	44
4.5	Incertezas sobre riscos	44
4.6	Conclusão Benefício/Risco.....	45
5	TERMO DE COMPROMISSO	47
6	PUBLICAÇÃO DA DECISÃO	47

1 SUMÁRIO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

Categoria: Autorização de uso emergencial - Vacina

1.1 Nome do medicamento, composição e apresentações comerciais autorizadas

A empresa Pfizer Brasil Ltda. solicitou autorização de uso emergencial do produto Comirnaty Bivalente BA.1 (cepa Wuhan-Hu-1 original + cepa Ômicron BA.1) na vigência da RDC nº 475/2021 e RDC nº 400/2020.

Cada frasco-ampola da vacina contém 2,25ml do produto com 6 doses, não necessitando diluição. Cada dose tem um volume de 0,3ml e possui 30µg de mRNA, sendo 15µg da cepa Wuhan-Hu-1 original e 15µg da cepa Ômicron BA.1).

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

Apresentação aprovada para uso emergencial:

- 1,0×1011 VP/mL, SUS INJ CT 10 FA VD INC X 2,25ML

1.2 Informações gerais do medicamento

Indicação terapêutica aprovada

Comirnaty® Bivalente BA.1 15/15 mcg por dose de dispersão é indicada para a imunização ativa para prevenir a doença COVID-19 causada pelo vírus SARS-CoV-2 em indivíduos com idade igual ou superior a 12 anos que tenham recebido anteriormente pelo menos um esquema de vacinação primária contra COVID-19.

Posologia aprovada

Comirnaty® Bivalente BA.1 é indicada apenas para dose de reforço, para indivíduos que receberam pelo menos um esquema de imunização primária anteriormente. Em indivíduos com 12 anos ou mais, a Comirnaty® Bivalente BA.1 pode ser administrada como dose de

reforço a partir de 3 meses após a série primária de vacina COVID-19 ou da administração de um reforço anterior por uma vacina COVID-19.

1.3 Locais de fabricação do medicamento

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

Razão Social	Operação	CBPF
Wyeth BioPharma Division of Wyeth Pharmaceuticals, LLC ^a Prédios B (área J), Prédio F e Prédio A 1 Burt Road Andover, MA 01810 Estados Unidos	Fabricação da substância ativa	CBPF publicado por meio da Resolução nº3242/ANVISA de 03/10/2020 para Insumos farmacêuticos ativos biológicos-RNAm codificando a proteína Spike do vírus SARS-CoV-2 (fermentação e purificação) e (cepas original tozinameran e BA.1.1.529 riltozinameran)
BioNTech Manufacturing Marburg GmbH Emil-von-Behring-Straße 76 35401 Marburg Alemanha	Fabricação da substância ativa Produção do LNP e formulação do bulk do produto terminado	CBPF publicado por meio da Resolução nº3242/ANVISA de 03/10/2022 para Insumos farmacêuticos ativos biológicos: RNAm codificando a proteína Spike do vírus SARS-CoV-2 (fermentação e purificação) e (cepas original tozinameran e BA.1.1.529 riltozinameran) CBPF publicado por meio da Resolução nº1614/ANVISA de 22/04/2021 para Produtos estéreis: Suspensões com Preparação Asséptica (formulação)
Pfizer Ireland Pharmaceuticals, Grange Castle Business Park Clondalkin Dublin 22 Irlanda	Fabricação da substância ativa	CBPF publicado por meio da Resolução nº 3242, de 03/10/2022 para Insumos farmacêuticos ativos biológicos: RNAm codificando a proteína Spike do vírus SARS-CoV-2 (cepas original tozinameran e BA.1.1.529 riltozinameran)
Sanofi-Aventis Deutschland GmbH, Brueningstrasse 50 (H500, H590, H600, H750, H785, H790) 65926 Frankfurt am Main Alemanha	Envase e embalagem	CBPF publicado por meio da Resolução nº4356/ANVISA de 22/11/2021 para Produtos estéreis: Suspensões Parenterais de Pequeno Volume com Preparação Asséptica

2 **DADOS DE TECNOLOGIA FARMACÊUTICA**

2.1 Introdução

Comirnaty Bivalente BA.1 é uma vacina de RNA mensageiro (mRNA), que codifica a glicoproteína de espícula (proteína S) completa, encapsulado em nanopartículas lipídicas (LNP) para a prevenção da Covid-19.

A sequência da proteína S foi selecionada com base na sequência do isolado do vírus SARS-CoV-2 Wuhan-Hu1 e da variante Ômicron BA.4/5 e sua composição de substância ativa está sendo atualizada para continuar mantendo a alta resposta imune dos indivíduos vacinados, acompanhando também a evolução do vírus da Covid-19.

Após a administração da vacina, o mRNA é introduzido no citoplasma celular onde é traduzido na proteína S de SARS-CoV-2. Essa proteína S é então expressa na superfície

celular, induzindo uma resposta imune adaptativa, com produção de anticorpos neutralizantes contra a proteína S.

A vacina Comirnaty Bivalente BA.1 é uma suspensão injetável multidosada, contendo 6 doses em 2,25mL. Cada dose tem um volume de 0,3mL e possui 30µg de mRNA

2.2 Substância ativa

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

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

2.2.1 Processo de Fabricação

O processo de fabricação da substância ativa começa com a síntese de RNA. O RNA é primeiramente sintetizado por meio de uma etapa de transcrição in vitro (IVT) seguida pelas etapas de digestão, que auxiliam na purificação. O RNA bruto é então purificado por meio de ultrafiltração/diafiltração. Por último, o RNA passa por uma filtração final antes de ser dispensado e armazenado congelado. O método de fabricação das duas sequências da proteína S utilizadas nesta vacina é idêntico, diferenciando-se apenas pela sequência do RNA obtido ao final do processo de transcrição.

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

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

O processo produtivo da vacina bivalente é o mesmo utilizado para a vacina Comirnaty, já registrada pela Anvisa. O processo de fabricação do RNA foi desenvolvido pela BioNTech utilizando o conhecimento da plataforma de outros programas terapêuticos com RNA.

2.2.2 Impurezas

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

2.2.3 Controle de Qualidade

Os critérios de aceitação estabelecidos para a liberação de lote e estabilidade das substâncias ativas são baseados nos dados disponíveis para a vacina Comirnaty. Estes critérios serão reavaliados e alterados conforme apropriado, quando mais dados estiverem disponíveis.

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

Os dados da análise de 8 lotes da substância ativa BA.1, fabricados para estudos clínicos, confirmação em larga escala, estabilidade e suprimento do uso emergencial demonstram a consistência do processo de fabricação. Esses dados foram considerados satisfatórios e suficientes para demonstrar a qualidade da substância ativa BA.1, fabricada nos diferentes

locais, considerando a vasta experiência com a fabricação da substância ativa original. A Pfizer/BioNTech desenvolveu um processo de plataforma para a estratégia de implementação da substância ativa BA.1, no que diz respeito ao desenvolvimento e introdução de uma variante da vacina em que o atual processo de fabricação da vacina original, testes e estabilidade são considerados uma plataforma ao aproveitar a mesma orientação do ICH. A plataforma de mRNA para vacinas variantes; portanto, permanece comparável à fabricação da vacina Original do Tipo Selvagem.

2.2.4 Embalagem

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

2.2.5 Estabilidade

O prazo de validade das substâncias ativas é de 6 meses quando armazenadas na condição de longo prazo de $-20 \pm 5^{\circ}\text{C}$ em bolsas de EVA.

2.3 Produto Terminado

O produto terminado é fornecido como uma suspensão multidoso sem conservantes e sem necessidade de diluição, para injeção intramuscular, contendo 6 doses. O produto terminado é uma suspensão estéril de nanopartículas lipídicas (LNP) contendo RNA em tampão crioprotetor aquoso. A formulação contém os seguintes excipientes: di-hexildecanoato de di-hexilaminobutanol, ditetradecilmetoxipoli(etileno)glicolacetamida, levoalfafosfatidilcolina distearoila, colesterol, sacarose, trometamina, cloridrato de trometamina, água para injetáveis.

Cada dose contém 30 µg de RNA (15µg de RNA da cepa Wuhan-Hu-1 original e 15µg de RNA da cepa Ômicron BA.1) em 0,3 mL.

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

2.3.1 Desenvolvimento Farmacêutico

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

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

2.3.2 Fabricação

A empresa Pfizer forneceu a descrição do processo de fabricação, identificando os parâmetros críticos de processo, atributos de qualidade e testes dos controles em processo, bem como a descrição do processo de filtração esterilizante, estudos de validação, os equipamentos e insumos utilizados na produção.

O processo de fabricação do produto bivalente inclui a produção das nanopartículas lipídicas e a formulação do produto a granel, seguida de envase e embalagem.

O processo de fabricação inicia-se com o descongelamento das substâncias ativas individualmente, seguindo-se as respectivas diluições e posterior combinação e envolvimento pelos lipídeos. Então, as substâncias ativas combinadas passam por todas as etapas de troca de tampão, concentração e filtração. A partir da filtração, o produto segue para a etapa de embalagem final ou é transportado para os locais responsáveis pela embalagem do produto.

O processo de fabricação da substância ativa (RNAm) foi completamente validado para a cepa original e oito lotes de substância ativa contendo o RNAm da cepa BA.1 foram produzidos, fornecendo maior segurança sobre a consistência de produção de etapas críticas para a qualidade do produto final.

2.3.3 Controle de Qualidade

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

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

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

Foram apresentados dados de análise contemplando os resultados obtidos para três lotes de produto terminado. Todos os resultados atenderam aos critérios de aceitação no momento da liberação. Não foram apresentados dados de lotes para todos os locais de fabricação. No entanto, essa abordagem foi considerada aceitável, considerando que as empresas possuem CPBF expedido pela Anvisa, demonstraram a adequada validação e controle do processo e utilizam as mesmas especificações do produto, reduzindo os riscos de problemas durante o processo. Além disso, a empresa Pfizer possui extensa experiência com a vacina original.

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

A justificativa das especificações da vacina bivalente tem base nas especificações estabelecidas para a vacina original, modificadas conforme aplicável, com base nas características e experiência com o medicamento Original.

2.3.4 Caracterização de impurezas

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

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

2.3.5 Embalagem

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

Os frascos-ampola são colocados em caixas de papelão ondulado com tampas, contendo 10 frascos.

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

2.3.6 Estabilidade

O prazo de validade comercial da vacina bivalente é de 12 meses quando armazenada na condição de -90°C a -60°C. O prazo de validade é o mesmo que aquele aprovado para a vacina original (formulação Tris/sacarose). O prazo de validade aprovado também inclui uma tolerância para o armazenamento de curto prazo a 5 ± 3 °C por até 10 semanas (sem exceder o vencimento).

3 ASPECTOS DE EFICÁCIA E SEGURANÇA

Os dados fornecidos como suporte para a autorização temporária de uso emergencial da vacina Comirnaty® bivalente BA.1 (Original e Ômicron BA.1) são dados não clínicos e clínicos gerados no desenvolvimento da vacina já aprovada pela Anvisa, Comirnaty® (BNT162b2), e da vacina Comirnaty® bivalente BA.1., além de outras vacinas em fase de desenvolvimento clínico atualizadas com variantes do vírus SARS-CoV-2.

3.1 Aspectos não clínicos

Os dados não clínicos apresentados como suporte para avaliação de eficácia e segurança consistem em dados de avaliação de farmacologia primária, distribuição, metabolismo e segurança da vacina Comirnaty original (BNT162b2), provenientes de estudos de farmacologia não clínica, farmacocinética e toxicidade *in vitro* e *in vivo* e dados de imunogenicidade provenientes de avaliação não clínica em camundongos, ratos e primatas não humanos. Foram apresentados também dados de imunogenicidade não clínica de vacinas modificadas com variantes (BNT162b2 Beta, BNT162b2 Ômicron BA.1 e BNT162b2 Ômicron BA.4/BA.5), provenientes de estudos em camundongos.

Informações sobre os estudos não clínicos realizados com a vacina Comirnaty original e que também dão suporte à aprovação da vacina Comirnaty Bivalente BA.1 podem ser consultados no PPAM da vacina Comirnaty original, disponível em <https://consultas.anvisa.gov.br/#/pareceres/q/?nomeProduto=COMIRNATY>.

Estudos de Imunogenicidade de Vacina Modificada com Variantes

Os dados pré-clínicos apresentados incluíram avaliação de uma vacina experimental monovalente modificada com variante do vírus Sars-Cov-2 Beta, vacina experimental monovalente e bivalente com variante modificada Ômicron BA.1 e vacina experimental monovalente e bivalente com variante modificada Ômicron BA.4/BA.5. Todos os estudos usaram um nível de dose de 0,5 µg para vacinações.

As vacinas modificadas com variantes avaliadas como formulações monovalentes e formulações bivalentes (Original + Variante) provocaram respostas robustas de anticorpos neutralizantes em camundongos. As respostas foram geralmente mais altas contra a variante correspondente à vacina. As formulações bivalentes forneceram uma maior amplitude da resposta de anticorpos em camundongos *naives* em comparação com formulações monovalentes.

Quando administradas como um reforço de 3ª dose a camundongos que receberam 2 doses anteriores de BNT162b2, as vacinas variantes Ômicron BA.4/BA.5 provocaram uma resposta mais equilibrada contra sublinhagens Ômicron, em comparação com um reforço com uma vacina variante Ômicron BA.1. As respostas neutralizantes contra a cepa ancestral e variantes em camundongos após imunização com vacinas modificadas com variantes foram geralmente semelhantes às respostas observadas em humanos (estudo de

vacina de variante beta C4591001; estudo de vacina de variante Ômicron BA.1 C4591031).

3.2 Aspectos clínicos

3.2.1 Introdução

Os dados clínicos apresentados para dar suporte ao uso emergencial da vacina são provenientes tanto dos estudos clínicos realizados com a vacina Comirnaty original (estudos BNT162- 01 e C4591001) quanto de estudo realizado com a vacina contendo a variante BA.1 (estudo C4591031). Os dados clínicos referentes à vacina Comirnaty original podem ser consultados no PPAM de registro do produto (<https://consultas.anvisa.gov.br/#/pareceres/q/?nomeProduto=COMIRNATY>), assim como dos PPAM referentes às ampliações de uso (<https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/paf/coronavirus/vacinas/pfizer>).

O Estudo C4591031 foi iniciado sob um protocolo mestre, para inscrever participantes para receberem doses de reforço da vacina Comirnaty original e/ou para receber uma vacina específica contra Ômicron como série primária.

A empresa forneceu os seguintes novos dados clínicos referentes às vacinas atualizadas para variantes, também resumidos na Tabela 1:

Dados clínicos de aproximadamente 1.840 participantes com idade > 55 anos do Estudo C4591031 Subestudo E em andamento (participantes já vacinados com BNT162b2), incluindo dados de segurança e imunogenicidade, até 1 mês após o recebimento de uma dose única (Dose 4) de BNT162b2 (30 µg ou 60 µg) monovalente, BNT162b2 OMI (30 µg ou 60 µg) monovalente, ou BNT162b2 + BNT162b2 OMI (30 µg ou 60 µg) bivalente.

Dados clínicos de 120 participantes sentinelas no Subestudo E (20 participantes em cada grupo de vacina) também foram fornecidos.

Dados clínicos do estudo C4591031, Subestudo D (Coorte 2: Participantes vacinados com BNT162b2) com avaliação de, aproximadamente, 640 participantes com idade entre ≥ 18 e ≤ 55 anos em andamento, incluindo dados de segurança e imunogenicidade de 1 mês após receber uma dose de reforço adicional (quarta dose) de uma vacina específica contra a variante Ômicron, BNT162b2 OMI 30 µg. Esses dados são derivados de participantes que foram originalmente randomizados para o grupo de vacina ativo na Fase 3 Estudo C4591001 de registro e concluíram a série primária original de duas doses de BNT162b2 30 µg e, em seguida, se inscreveram no Estudo C4591031, Subestudo A, sendo randomizados para receber uma terceira dose (de reforço) de BNT162b2 30 µg ou placebo ≥ 6 meses após receber a Dose 2. Um resumo do Estudo C4591031, é fornecido na Tabela 1.

Tabela 1. Resumo dos estudos clínicos novos com a vacina contendo a variante Ômicron.

Patrocinador (agente)	Número do estudo (estado)	Fase/desenho do estudo	Produto de teste (dose)	Número de participantes	Tipo de participante (idade)
BioNTech (Pfizer)	C4591031 (Subestudo E, em andamento)	Fase 3, randomizado, cego para o observador	Coorte expandida: Participantes >55 anos BNT162b2 (30 µg) BNT162b2 (60 µg) BNT162b2 OMI (30 µg) BNT162b2 OMI (60 µg) BNT162b2 + BNT162b2 OMI (30 µg) BNT162b2 + BNT162b2 OMI (60 µg)	~1840 randomizados 1:1:1:1:1:1 Para receber a 4ª dose de BNT162b2 (30 ou 60 µg) ou BNT162b2 OMI (30 ou 60 µg) ou BNT162b2 + BNT162b2	Adultos >55 anos de idade

				OMI (30 ou 60 µg)	
BioNTech (Pfizer)	C4591031 (Subestudo D, em andamento)	Fase 3, randomizado, cego para o observador	Coorte 2: BNT162b2 (30 µg) BNT162b2 OMI (30 µg)	~640 randomizado 1:1 para receber a 4ª dose de BNT162b2 ou BNT162b2 OMI	Adultos (≥18 a ≤55 anos)

3.2.2 Estudos clínicos avaliados

• Estudo C4591031 - Subestudo E (Relatório Provisório) – adultos > 55 anos de idade

Estudo de Fase 3 para avaliar dose(s) adicional(ais) de BNT162b2 em indivíduos Saudáveis anteriormente vacinados com BNT162b2 (observação: Ômicron (OMI) sem especificação refere-se ao Ômicron BA.1, a menos que especificado de outra forma).

Subestudo randomizado e cego para avaliar a segurança, tolerabilidade e imunogenicidade de uma dose alta de BNT162b2 (60 µg), dose alta de BNT162b2 OMI (60 µg) e uma combinação de dose alta de BNT162b2 e BNT162b2 OMI em 60 µg (30 µg cada), administrados como quarta dose. Esse estudo foi conduzido em 35 centros nos Estados Unidos.

Aproximadamente 1.920 participantes acima de 55 anos de idade e 990 participantes de 18 a 55 anos de idade que receberam 3 doses anteriores de BNT162b2 (doses de 30 µg), com a dose mais recente, sendo 5 a 12 meses antes da randomização, foram inscritos (apenas centros nos EUA).

Inicialmente, para participantes > 55 anos de idade foram estabelecidas coortes sentinelas (aberto para o patrocinador) com 20 participantes por grupo. Os dados do diário eletrônico do Dia 1 e do Dia 2 para os primeiros 30 participantes inscritos na coorte sentinela (5 por grupo) foram avaliados antes da inscrição dos 90 participantes restantes da coorte sentinela. Um IRC revisou todos os EAs relatados e os dados do diário eletrônico de reatogenicidade das coortes sentinelas coletadas até o dia 7 para permitir a inclusão expandida de mais 300 participantes por grupo (coorte expandida) após a confirmação de uma avaliação de segurança aceitável.

O tamanho da amostra em cada grupo foi baseado na consideração de um banco de dados de segurança aceitável. Para a faixa etária > 55 anos, uma amostra aleatória de 230 participantes foi selecionada de cada grupo na coorte de inscrição expandida como um subconjunto de imunogenicidade para avaliar os objetivos de imunogenicidade primária e secundária. Assumindo uma taxa de infecção prévia ou não avaliável de 35%, aproximadamente 150 participantes avaliáveis em cada grupo contribuiriam para a avaliação de imunogenicidade primária.

Foi apresentada a análise das coortes sentinela e expandida referente a 1 mês de avaliação, considerando os períodos de 22 de fevereiro de 2022 (primeira visita do primeiro participante) a 05 de abril de 2022 (data de corte - grupo sentinela) e a 16 de maio de 2022 (data de corte - grupo expandido).

O relatório provisório de 1 mês C4591031 para o Subestudo E incluiu as seguintes análises para participantes > 55 anos de idade:

- Dados de segurança até 1 mês após a vacinação.

- Dados de imunogenicidade até 1 mês após a vacinação.
- Vigilância de casos de COVID-19 até a data de corte de dados (coorte expandida).

Diagnóstico e Principais Critérios de Inclusão e Exclusão

Os principais critérios de elegibilidade para participantes >55 anos de idade no subestudo E:

- Critérios de inclusão: indivíduos saudáveis (doença estável preexistente pode incluir HIV, vírus da hepatite C [HCV] ou vírus da hepatite B [HBV]); >55 anos de idade que receberam 3 doses anteriores de 30 µg BNT162b2, com a terceira dose sendo de 5 a 12 meses antes da Visita 601 (Dia 1).
- Critérios de exclusão: condições médicas ou psiquiátricas, incluindo diagnóstico prévio de COVID-19, que possam ter aumentado o risco de participação no estudo ou, no julgamento do investigador, tornado o participante inadequado para o estudo (incluindo indivíduos imunocomprometidos com imunodeficiência conhecida ou suspeita); recebimento de certas terapias anteriores/concomitantes, que incluíam radioterapia, terapia imunossupressora, vacina COVID-19 anterior diferente de BNT162b2, ou medicamentos destinados a tratar ou prevenir COVID-19, bem como produtos de sangue/plasma, imunoglobulina ou anticorpos monoclonais, de 60 dias antes da administração do estudo ou terapia de anticorpos específica para COVID-19, a partir de 90 dias antes da intervenção do estudo ou planejada durante o estudo.

Avaliação da Segurança

As análises de segurança foram baseadas na população de segurança. Os participantes foram agrupados por grupo de vacina, de acordo com as intervenções do estudo que receberam. Estatísticas descritivas foram fornecidas para cada desfecho de reatogenicidade, para cada grupo de vacina, incluindo contagens e porcentagens de participantes com o desfecho indicado e os Intervalos de Confiança (ICs) de Clopper-Pearson de 95% associados.

Eventos adversos (EAs) e eventos adversos graves (SAEs) foram categorizados de acordo com os termos MedDRA. Contagens, porcentagens e ICs Clopper-Pearson de 95% associados de EAs e SAEs foram fornecidos para cada grupo de vacina. As análises de segurança de subgrupo foram conduzidas com base em características demográficas (faixa etária, sexo, raça, etnia) e status inicial do SARS-CoV-2 (positivo ou negativo).

- Número de Participantes (planejados e analisados)

Coorte Expandida - População de Segurança

Um total de 1.846 participantes foram randomizados 1:1:1:1:1 para receber 1 dose da vacinação do estudo.

A população de segurança incluiu 1.841 participantes:

- 305 e 302 participantes no grupo BNT162b2 30 µg e BNT162b2 60 µg, respectivamente;
- 307 participantes cada no grupo BNT162b2 OMI 30 µg e BNT162b2 OMI 60 µg e;
- 305 e 316 participantes no grupo BNT162b2 + BNT162b2 OMI (30 µg total) e BNT162b2 + BNT162b2 OMI (60 µg total), respectivamente.

Coorte Sentinela - População de Segurança

Todos os 120 participantes > 55 anos de idade na coorte sentinela foram randomizados, receberam vacinação e completaram a visita de 1 mês pós-vacinação e foram incluídos na população de segurança.

- Resultados

Características demográficas e outras características da linha de base

Coorte Expandida

Em geral, a maioria dos participantes era branca (86,6%), com 5,5% de participantes asiáticos, 6,3% de participantes negros ou afro-americanos e outros grupos raciais compreendendo $\leq 1,1\%$ cada. Havia 14,9% de participantes hispânicos/latinos. A idade mediana no momento da vacinação do estudo foi de 67,0 anos e 49,5% dos participantes eram do sexo masculino. Participantes obesos representaram 35,6% da coorte expandida. No total, 232 (12,6%) participantes tinham status inicial positivo para evidência de infecção prévia com SARS-CoV-2. O tempo médio desde a primeira dose de reforço de BNT162b2 (recebida antes do estudo C4591031 Subestudo E) foi de 6,3 meses.

Os participantes da coorte expandida com >55 anos de idade, na população de segurança, tinham um perfil de histórico médico diversificado consistente com a faixa etária dessa população, e os termos de Classe de Sistemas de Órgãos (SOC) de histórico médico foram geralmente equilibrados entre os grupos de vacina. Condições nos SOCs de procedimentos cirúrgicos e médicos (53,4% a 60,3), distúrbios do metabolismo e nutrição (48,2% a 56,7%), distúrbios vasculares (44,3% a 51,3%), distúrbios musculoesqueléticos e do tecido conjuntivo (36,7% a 42,2%) e distúrbios do sistema imunológico (32,5% a 35,8%, incluindo 16,0% a 20,5% de alergia sazonal) foram relatados com mais frequência.

Coorte Sentinela

No geral, a maioria dos participantes era branca (80,8%), com 11,7% de participantes asiáticos, 6,7% de participantes negros ou afro-americanos e 0,8% de participantes multirraciais. Havia 12,5% de participantes hispânicos/latinos. A idade mediana no momento da vacinação do estudo foi de 67,0 anos e 49,2% dos participantes eram do sexo masculino. Participantes obesos compuseram 36,7% da coorte sentinela. No total, 12 (10,0%) participantes tinham status inicial positivo para evidência de infecção prévia com SARS-CoV-2. O tempo médio desde a primeira dose de reforço de BNT162b2 (recebida antes do estudo C4591031 Subestudo E) foi de 8,0 meses. As características demográficas das populações de imunogenicidade da coorte sentinela (imunogenicidade avaliável e população de imunogenicidade total) foram geralmente semelhantes às observadas para a população de segurança.

Resultados de segurança: coorte expandida – total de 1.841 participantes

Perfil de Reatogenicidade

Em geral, o perfil de reatogenicidade (reações locais, eventos sistêmicos) dentro de 7 dias após a administração de BNT162b2 (30 μ g e 60 μ g), BNT162b2 OMI (30 μ g e 60 μ g) e BNT162b2 + BNT162b2 OMI (30 μ g e 60 μ g) como uma quarta dose foi semelhante à observada anteriormente após uma terceira dose de BNT162b2. Análises por idade, sexo, raça, etnia e status inicial de SARS-CoV-2 não sugeriram diferenças significativas entre subgrupos ou entre grupos de vacinas, para os padrões gerais de reações locais ou eventos sistêmicos, embora, devido aos números limitados em alguns subgrupos, as análises de subgrupos devem ser interpretadas com cautela.

Reações locais

Dor no local da injeção foi a reação local mais frequentemente relatada dentro de 7 dias após a vacinação do estudo. Inchaço e vermelhidão no local da injeção foram relatados com muito menos frequência. A frequência da dor no local da injeção foi ligeiramente maior para os participantes dos grupos de dose de 60 μ g (BNT162b2, BNT162b2 OMI e BNT162b2 + BNT162b2 OMI).

A maioria das reações locais foi de gravidade leve ou moderada. Reações locais graves foram relatadas com pouca frequência em todos os grupos de vacinas; eventos graves após a vacinação do estudo incluíram dor no local da injeção (0,3%), inchaço (0,2%) e vermelhidão (0,3%). Nenhuma reação local de Grau 4 foi relatada em nenhum grupo de

vacina avaliado. O início médio de todas as reações locais nos grupos de vacina avaliados foi de 2 dias e todos os eventos foram resolvidos dentro de uma duração média de 1 a 2 dias após o início.

Eventos Sistêmicos

Fadiga foi o evento sistêmico mais frequentemente relatado dentro de 7 dias após a vacinação do estudo, seguido de dor de cabeça e, menos frequentemente, calafrios, dores musculares e articulares.

Vômitos, diarreia e febre foram os eventos sistêmicos menos frequentemente relatados e ocorreram em frequências semelhantes entre os grupos vacinados. Em geral, os eventos sistêmicos foram relatados em frequências ligeiramente mais altas para os participantes nos grupos de dose de 60 µg (BNT162b2, BNT162b2 OMI e BNT162b2 + BNT162b2 OMI).

A maioria dos eventos sistêmicos foi de gravidade leve ou moderada. Eventos sistêmicos graves foram relatados com pouca frequência na maioria dos grupos de vacinas. Eventos graves foram relativamente mais frequentes no grupo BNT162b2 OMI 60 µg. Eventos graves após a vacinação do estudo incluíram fadiga (2,2%), dor de cabeça (0,9%), calafrios (0,6%), dor muscular (0,6%), diarreia (0,3%) e dor nas articulações (0,2%). Nenhum evento sistêmico de Grau 4 foi relatado em nenhum grupo avaliado.

O início mediano de todos os eventos sistêmicos nos grupos de vacina avaliados foi de 2 a 3 dias e todos os eventos foram resolvidos dentro de uma duração mediana de 1 a 2 dias após o início.

Reações Locais e Eventos Sistêmicos por Análise de Subgrupo

Nenhum padrão clinicamente significativo dentro ou entre grupos foi observado em relação a reações locais ou eventos sistêmicos, em todos os grupos de vacinas quando avaliados por subgrupos de sexo, raça, etnia e status inicial de SARS-CoV-2. Os subgrupos de raça (negro ou afro-americano, asiático), etnia (hispânico/latino) e status inicial de SARS-CoV-2 (positivo) incluíram um número limitado de participantes e seus resultados devem ser interpretados com cautela.

Perfil de Eventos Adversos

No geral, os perfis de EA após a vacinação do estudo (Dose 4) com BNT162b2 (30 µg e 60 µg), BNT162b2 OMI (30 µg e 60 µg) ou BNT162b2 + BNT162b2 OMI (30 µg e 60 µg) refletiram principalmente eventos de reatogenicidade e não sugerem quaisquer preocupações de segurança clinicamente importantes a curto prazo. As análises de subgrupo não sugeriram qualquer preocupação específica de segurança em relação à idade, sexo, raça, etnia ou status inicial de SARS-CoV-2.

Eventos Adversos da Vacinação até 1 Mês Pós-Dose

Visão geral de eventos adversos

No total, ≤10,4% dos participantes relataram qualquer EA após a vacinação do estudo em todos os grupos de vacina (intervalo: 3,6% a 10,4%). Os EAs foram geralmente relatados em frequências semelhantes entre os grupos, exceto para os participantes dos grupos BNT162b2 OMI 30 µg e BNT162b2 + BNT162b2 OMI 60 µg que relataram EAs com mais frequência (8,5% e 10,4%, respectivamente). Qualquer EA relacionado à vacina (por avaliação do investigador), SAEs ou EAs severos foram relatados por ≤5,1%, ≤1,0% e ≤0,9% dos participantes, respectivamente.

Não foram relatadas retiradas do estudo devido a EAs ou mortes. Um (0,3%) participante do grupo BNT162b2 + BNT162b2 OMI 60 µg relatou um EA de fibrilação atrial com risco de vida. Nenhum padrão clinicamente significativo dentro ou entre grupos foi observado em relação aos perfis de EA, geral e categoricamente (ou seja, eventos relacionados ou graves) em todos os grupos de vacina, quando avaliados por subgrupos de sexo, raça, etnia

e status inicial de SARS-CoV-2. Os subgrupos de raça (negro ou afro-americano, asiático, multirracial), etnia (hispânico/latino) e status inicial de SARSCoV-2 (positivo) incluíram um número limitado de participantes e seus resultados devem ser interpretados com cautela. Embora houvesse algumas diferenças numéricas entre os subgrupos, não houve diferenças significativas nos padrões gerais de EAs por categoria nesses subgrupos.

Eventos Adversos por Classe de Sistema de Órgãos e Termos Preferidos

No geral, as frequências de quaisquer EAs relatados após a vacinação do estudo, até 1 mês após a dose foram geralmente semelhantes entre os grupos (intervalo: 3,6% a 10,4%), com EAs geralmente relatados em frequências semelhantes nos grupos de vacina, exceto para participantes dos grupos BNT162b2 OMI 30 µg e BNT162b2 + BNT162b2 OMI 60 µg, que relataram EAs com mais frequência (8,5% e 10,4%, respectivamente).

Muitos EAs foram consistentes com eventos de reatogenicidade (por exemplo, dor no local da injeção, vômitos, diarreia e pirexia) e não mostraram desequilíbrio clinicamente significativo entre os grupos.

No SOC de distúrbios gerais e condições do local de administração, os EAs foram relatados com incidência numericamente maior na maioria dos grupos de vacina do que no grupo BNT162b2 30 µg, com os maiores aumentos relatados em participantes dos grupos BNT162b2 60 µg e BNT162b2 + BNT162b2 OMI 60 µg, em grande parte atribuíveis a fadiga e reações no local da injeção.

A incidência de linfadenopatia foi de 0,4% (intervalo de 0 a 1,0%) entre os grupos de vacina avaliados.

Todos os eventos foram de gravidade leve a moderada e considerados pelo investigador como relacionados à intervenção do estudo. Não houve eventos relatados de miocardite ou pericardite (EASIs definidos por protocolo).

Eventos Adversos Relacionados

Desde a vacinação do estudo até 1 mês após a Dose, os EAs avaliados pelo investigador como relacionados à intervenção do estudo foram relatados com frequências geralmente semelhantes entre os grupos. A incidência de EAs relacionados foi numericamente maior nos grupos BNT162b2 60 µg (4,3%), BNT162b2 OMI 30 µg (3,3%) e BNT162b2 + BNT162b2 OMI 60 µg (5,1%). A maioria dos EAs relacionados foi consistente com eventos de reatogenicidade e no SOC de distúrbios gerais e condições do local de administração (intervalo: 0,3% a 2,3%). Os eventos adversos relacionados relatados podem ser verificados na Tabela 2.

Tabela 2. Número (%) de participantes que relataram pelo menos 1 evento adverso relacionado desde a vacinação do estudo até um mês após, por Classe de Sistema de Órgão e termo preferido – Coorte Expandida – Participantes >55 anos de idade –População de Segurança.

System Organ Class Preferred Term	Vaccine Group (as Administered)											
	BNT162b2 (30 µg) (N*=305)		BNT162b2 (60 µg) (N*=342)		BNT162b2 OMI (30 µg) (N*=347)		BNT162b2 OMI (60 µg) (N*=306)		BNT162b2 (15 µg) + BNT162b2 OMI (15 µg) (N*=385)		BNT162b2 (30 µg) + BNT162b2 OMI (30 µg) (N*=318)	
	n ^a (%)	(95% CI) ^b	n ^a (%)	(95% CI) ^b	n ^a (%)	(95% CI) ^b	n ^a (%)	(95% CI) ^b	n ^a (%)	(95% CI) ^b	n ^a (%)	(95% CI) ^b
Any adverse event	4 (1.3)	(0.4, 3.3)	13 (4.3)	(2.3, 7.2)	10 (3.3)	(1.6, 5.9)	5 (1.6)	(0.5, 3.8)	7 (2.3)	(0.9, 4.7)	16 (5.1)	(2.9, 8.1)
Blood and lymphatic system disorders	1 (0.3)	(0.0, 1.8)	3 (1.0)	(0.2, 2.9)	1 (0.3)	(0.0, 1.8)	0	(0.0, 1.2)	1 (0.3)	(0.0, 1.8)	2 (0.6)	(0.1, 2.3)
Lymphalopathy	1 (0.3)	(0.0, 1.8)	3 (1.0)	(0.2, 2.9)	1 (0.3)	(0.0, 1.8)	0	(0.0, 1.2)	1 (0.3)	(0.0, 1.8)	2 (0.6)	(0.1, 2.3)
Cardiac disorders	0	(0.0, 1.2)	1 (0.3)	(0.0, 1.8)	0	(0.0, 1.2)	0	(0.0, 1.2)	1 (0.3)	(0.0, 1.8)	0	(0.0, 1.2)
Atrial fibrillation	0	(0.0, 1.2)	1 (0.3)	(0.0, 1.8)	0	(0.0, 1.2)	0	(0.0, 1.2)	0	(0.0, 1.2)	0	(0.0, 1.2)
Palpitations	0	(0.0, 1.2)	0	(0.0, 1.2)	0	(0.0, 1.2)	0	(0.0, 1.2)	1 (0.3)	(0.0, 1.8)	0	(0.0, 1.2)
Eye disorders	0	(0.0, 1.2)	1 (0.3)	(0.0, 1.8)	0	(0.0, 1.2)	1 (0.3)	(0.0, 1.8)	0	(0.0, 1.2)	0	(0.0, 1.2)
Ocular hyperaemia	0	(0.0, 1.2)	1 (0.3)	(0.0, 1.8)	0	(0.0, 1.2)	0	(0.0, 1.2)	0	(0.0, 1.2)	0	(0.0, 1.2)
Vision blurred	0	(0.0, 1.2)	0	(0.0, 1.2)	0	(0.0, 1.2)	1 (0.3)	(0.0, 1.8)	0	(0.0, 1.2)	0	(0.0, 1.2)
Gastrointestinal disorders	1 (0.3)	(0.0, 1.8)	0	(0.0, 1.2)	4 (1.3)	(0.4, 3.3)	0	(0.0, 1.2)	0	(0.0, 1.2)	0	(0.0, 1.2)
Malaise	0	(0.0, 1.2)	0	(0.0, 1.2)	0	(0.0, 1.2)	0	(0.0, 1.2)	1 (0.3)	(0.0, 1.8)	0	(0.0, 1.2)
Swelling	0	(0.0, 1.2)	0	(0.0, 1.2)	0	(0.0, 1.2)	0	(0.0, 1.2)	0	(0.0, 1.2)	1 (0.3)	(0.0, 1.8)
Swelling face	0	(0.0, 1.2)	0	(0.0, 1.2)	1 (0.3)	(0.0, 1.8)	0	(0.0, 1.2)	0	(0.0, 1.2)	0	(0.0, 1.2)
Vaccination site pain	0	(0.0, 1.2)	0	(0.0, 1.2)	0	(0.0, 1.2)	1 (0.3)	(0.0, 1.8)	0	(0.0, 1.2)	0	(0.0, 1.2)
Vaccination site swelling	0	(0.0, 1.2)	0	(0.0, 1.2)	0	(0.0, 1.2)	1 (0.3)	(0.0, 1.8)	0	(0.0, 1.2)	0	(0.0, 1.2)
Injury, poisoning and procedural complications	0	(0.0, 1.2)	0	(0.0, 1.2)	0	(0.0, 1.2)	0	(0.0, 1.2)	0	(0.0, 1.2)	1 (0.3)	(0.0, 1.8)
Joint injury	0	(0.0, 1.2)	0	(0.0, 1.2)	0	(0.0, 1.2)	0	(0.0, 1.2)	0	(0.0, 1.2)	1 (0.3)	(0.0, 1.8)
Metabolism and nutrition disorders	0	(0.0, 1.2)	1 (0.3)	(0.0, 1.8)	1 (0.3)	(0.0, 1.8)	0	(0.0, 1.2)	0	(0.0, 1.2)	0	(0.0, 1.2)
Decreased appetite	0	(0.0, 1.2)	1 (0.3)	(0.0, 1.8)	0	(0.0, 1.2)	0	(0.0, 1.2)	0	(0.0, 1.2)	0	(0.0, 1.2)
Dehydration	0	(0.0, 1.2)	0	(0.0, 1.2)	1 (0.3)	(0.0, 1.8)	0	(0.0, 1.2)	0	(0.0, 1.2)	0	(0.0, 1.2)
Musculoskeletal and connective tissue disorders	1 (0.3)	(0.0, 1.8)	1 (0.3)	(0.0, 1.8)	1 (0.3)	(0.0, 1.8)	0	(0.0, 1.2)	3 (1.0)	(0.2, 2.8)	3 (0.9)	(0.2, 2.7)
Myalgia	0	(0.0, 1.2)	0	(0.0, 1.2)	1 (0.3)	(0.0, 1.8)	0	(0.0, 1.2)	2 (0.7)	(0.1, 2.3)	2 (0.6)	(0.1, 2.3)
Neck pain	1 (0.3)	(0.0, 1.8)	1 (0.3)	(0.0, 1.8)	0	(0.0, 1.2)	0	(0.0, 1.2)	0	(0.0, 1.2)	0	(0.0, 1.2)
Arthralgia	0	(0.0, 1.2)	0	(0.0, 1.2)	0	(0.0, 1.2)	0	(0.0, 1.2)	1 (0.3)	(0.0, 1.8)	0	(0.0, 1.2)
Muscular weakness	0	(0.0, 1.2)	0	(0.0, 1.2)	0	(0.0, 1.2)	0	(0.0, 1.2)	0	(0.0, 1.2)	1 (0.3)	(0.0, 1.8)
Nervous system disorders	1 (0.3)	(0.0, 1.8)	3 (1.0)	(0.2, 2.9)	2 (0.7)	(0.1, 2.3)	1 (0.3)	(0.0, 1.8)	3 (1.0)	(0.2, 2.8)	1 (0.3)	(0.0, 1.8)
Headache	0	(0.0, 1.2)	2 (0.7)	(0.1, 2.4)	2 (0.7)	(0.1, 2.3)	0	(0.0, 1.2)	1 (0.3)	(0.0, 1.8)	1 (0.3)	(0.0, 1.8)
Dizziness	1 (0.3)	(0.0, 1.8)	1 (0.3)	(0.0, 1.8)	0	(0.0, 1.2)	1 (0.3)	(0.0, 1.8)	1 (0.3)	(0.0, 1.8)	0	(0.0, 1.2)
Renal and urinary disorders	0	(0.0, 1.2)	1 (0.3)	(0.0, 1.8)	0	(0.0, 1.2)	0	(0.0, 1.2)	0	(0.0, 1.2)	0	(0.0, 1.2)
Pollakiuria	0	(0.0, 1.2)	1 (0.3)	(0.0, 1.8)	0	(0.0, 1.2)	0	(0.0, 1.2)	0	(0.0, 1.2)	0	(0.0, 1.2)
Skin and subcutaneous tissue disorders	0	(0.0, 1.2)	1 (0.3)	(0.0, 1.8)	0	(0.0, 1.2)	0	(0.0, 1.2)	0	(0.0, 1.2)	4 (1.3)	(0.3, 3.2)
Rash	0	(0.0, 1.2)	1 (0.3)	(0.0, 1.8)	0	(0.0, 1.2)	0	(0.0, 1.2)	0	(0.0, 1.2)	3 (0.9)	(0.2, 2.7)
Urticaria	0	(0.0, 1.2)	0	(0.0, 1.2)	0	(0.0, 1.2)	0	(0.0, 1.2)	0	(0.0, 1.2)	1 (0.3)	(0.0, 1.8)

Note: MedDRA (v25.0) coding dictionary applied.

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

b. n = Number of participants reporting at least 1 occurrence of the specified adverse event. For "any adverse event," n = number of participants reporting at least 1 occurrence of any adverse event.

c. Exact 2-sided CI, based on the Clopper and Pearson method.

Eventos Adversos Imediatos

Nenhum EA imediato (ocorrendo dentro de 30 minutos após a vacinação) foi relatado após a vacinação do estudo em qualquer dos grupos de vacina.

Eventos Adversos Graves e com Ameaça à Vida

A frequência de participantes relatando EAs graves foi baixa entre os grupos de vacina. No total, 5 participantes (1 cada no grupo BNT162b2 OMI 30 µg e BNT162b2 + BNT162b2 OMI 30 µg e 3 no grupo BNT162b2 + BNT162b2 OMI 60 µg) relataram um EA grave, desde a vacinação do estudo, até 1 mês após a dose. Estes incluíram eventos de desidratação, doença do refluxo gastroesofágico, inchaço no local da injeção, dor de cabeça e fraqueza muscular.

Um EA com risco de vida (ou seja, Grau 4) de fibrilação atrial foi relatado em 1 (0,3%) participante após a vacinação do estudo no grupo BNT162b2 + BNT162b2 OMI 60 µg. Esse evento também foi relatado como um SAE e considerado não relacionado à intervenção do estudo pelo investigador.

Análise de subgrupo

Os perfis de EA foram geralmente semelhantes, desde a vacinação do estudo até 1 mês após a dose, em vários grupos de vacina quando avaliados por subgrupos de sexo, raça, etnia e status inicial de SARS-CoV-2. Os subgrupos de raça (negro ou afro-americano, asiático, multirracial), etnia (hispânico/latino) e status inicial de SARS-CoV-2 (positivo) incluíram um número limitado de participantes e seus resultados devem ser interpretados com cautela. Em geral, os perfis de EA dentro de cada subgrupo foram semelhantes ao perfil geral de EA para a população de segurança como um todo, refletindo eventos consistentes com reatogenicidade e outras doenças que são comumente relatadas na população geral >55 anos de idade. Embora houvesse algumas diferenças numéricas entre os subgrupos, não houve diferenças significativas nos padrões gerais de EAs por categoria nesses subgrupos.

Eventos Adversos da Vacinação do Estudo até a Data Limite dos Dados

Da vacinação do estudo até a data de corte dos dados (16 de maio de 2022), as proporções de participantes com quaisquer EAs foram geralmente semelhantes. Na data de corte dos dados, quaisquer EAs relacionados ou graves foram relatados nos grupos de vacina por ≤5,1% ou ≤0,9% dos participantes, respectivamente.

Poucos EAs adicionais foram relatados, desde a vacinação do estudo, até a data limite de dados para os participantes nos grupos BNT162b2 30 µg (6,6% vs 5,9%), BNT162b2 60 µg (7,6% vs 6,6%) e BNT162b2 OMI 60 µg (3,9% vs 3,6%). Dois EAs graves adicionais, também relatados como SAEs (pneumonia, acidente vascular cerebral isquêmico) foram observados no grupo BNT162b2 30 µg. Nenhuma retirada devido a EAs foi relatada em nenhum dos grupos até a data de corte dos dados. Nenhum participante do estudo morreu.

Em geral, as frequências de quaisquer EAs relatados, após a vacinação do estudo, até a data de corte dos dados foram geralmente semelhantes entre os grupos de vacina. Muitos dos EAs foram consistentes com eventos de reatogenicidade (por exemplo, pirexia e fadiga). No geral, a maioria dos EAs adicionais relatados após 1 mês pós-dose até a data de corte dos dados consistiu em eventos não relacionados, como osteoartrite espinhal, acidente vascular cerebral isquêmico, sensibilidade mamária e extração dentária. Análises adicionais de EAs da pós-dose, até o corte de dados não sugeriram diferenças significativas no perfil de segurança.

Mortes e Eventos Adversos Graves

Nenhum participante morreu entre a vacinação do estudo até a data de corte de dados de 16 de maio de 2022.

Poucos SAEs foram relatados entre os participantes nos grupos de vacina avaliados, desde a vacinação do estudo até 1 mês após a dose (n=6), e até a data de corte dos dados (16 de maio de 2022, n=8). Esses incluíram eventos não relacionados de fibrilação atrial (n=2), doença do refluxo gastroesofágico, pneumonia, câncer de próstata, acidente vascular

cerebral isquêmico, nefrolitíase (n=1 cada). Um SAE de desidratação foi considerado relacionado à intervenção do estudo pelo investigador.

- No grupo BNT162b2 30 µg:

- 1 participante teve um EAS de Grau 3 não relacionado de pneumonia com início 46 dias após a Dose que foi relatado como “continuando” na data de corte dos dados.
- 1 participante relatou um EAS de Grau 3 não relacionado de acidente vascular cerebral isquêmico concomitante com um EA não relacionado de hipertensão com início 33 dias após a Dose, que foi relatado como resolvido em 3 dias.

- No grupo BNT162b2 OMI 30 µg:

- 1 participante relatou um SAE relacionado de desidratação (Grau 3) concomitante com um AE não grave de laceração da pele (não relacionado) e diarreia (relacionado) com início no Dia 2 pós-vacinação e resolvido dentro de 3 dias (exceto para laceração da pele que foi relatada como “continuando” na data limite de dados e diarreia que foi resolvida dentro de 11 dias). Este participante também relatou um EA não grave de pneumonia (não relacionado) com início no Dia 3 após a vacinação e relatado como resolvido em 5 dias.
- 1 participante teve um SAE não relacionado de câncer de próstata (Grau 1) relatado no Dia 11 pós-Dose, que foi relatado como “continuando” na data de corte dos dados.
- 1 participante relatou um SAE não relacionado de nefrolitíase (cálculos renais esquerdos, grau 2) no dia 26 pós-dose, que foi relatado como “continuando” na data de corte dos dados.

- No grupo BNT162b2 + BNT162b2 OMI 30-µg:

- 1 participante relatou um SAE não relacionado de refluxo gastroesofágico (piora da DRGE, grau 3) no dia 27 pós-vacinação, que foi relatado como resolvido em 4 dias.

- No grupo BNT162b2 + BNT162b2 OMI 60-µg:

- 1 participante (homem asiático, não hispânico/não latino de 77 anos de idade) relatou um SAE (Grau 4) de fibrilação atrial no dia 1 da vacinação do estudo, que se resolveu dentro de 4 dias e foi considerado não relacionado à intervenção do estudo pelo investigador.
- 1 participante relatou um SAE (Grau 1) de fibrilação atrial no dia 28 da vacinação do estudo, que se resolveu dentro de 1 dia e foi considerado não relacionado à intervenção do estudo pelo investigador. Este participante tinha um histórico médico de fibrilação atrial.

Descontinuações devido a EAs

Nenhum participante do estudo descontinuou devido a EAs, desde a vacinação do estudo até a data de corte de dados em 16 de maio de 2022.

Outros eventos adversos significativos

Alguns EAs são de interesse específico devido à sua natureza autoimune ou neuroinflamatória, associação teórica com vacinas ou ocorrência conhecida em pacientes com COVID-19, o que inclui EAs de interesse especial que foram solicitados pela FDA para análise. Até a data de corte dos dados, não havia casos relatados de miocardite/pericardite, paralisia de Bell (ou paralisia/paresia facial), apendicite ou anafilaxia relacionados à vacina. Os EAs de interesse clínico que foram identificados no banco de dados de segurança na data de corte dos dados incluíram linfadenopatia, erupção cutânea e artrite.

- Linfadenopatia

A linfadenopatia é considerada uma reação adversa à vacina Comirnaty e é indicada como

tal na bula do produto. Da vacinação do estudo até a data de corte dos dados, a incidência de linfadenopatia foi de 0,4% (intervalo de 0 a 1,0%) entre os grupos de vacina avaliados. Todos os eventos foram considerados pelo investigador como relacionados à intervenção do estudo. Todos os casos foram de gravidade leve a moderada, ocorreram geralmente dentro de 1 a 4 dias após a dose, foram localizados nas axilas e resolvidos dentro de 2 a 8 dias. Além disso, 1 (0,3%) participante do grupo BNT162b2 + BNT162b2 OMI 60 µg relatou dor axilar (Grau 1, avaliada como relacionada). Este evento ocorreu no dia 2 pós-dose e foi resolvido em 3 dias.

- Irritação da pele

A erupção cutânea é considerada uma reação adversa a esta vacina e é indicada como tal na bula do produto. Da vacinação do estudo até a data limite dos dados, 4 participantes relataram uma erupção cutânea após a vacinação do estudo. Todos os eventos de erupção cutânea foram leves e considerados pelo investigador como relacionados à intervenção do estudo, a maioria dos eventos ocorreu no dia 2 ou 3 após a vacinação e foi resolvida dentro de 2 a 9 dias após o início. Um participante do grupo BNT162b2 + BNT162b2 OMI 60 µg relatou um evento leve de urticária no Dia 4 após a vacinação, que foi relatado como resolvido em 10 dias e considerado relacionado à intervenção do estudo pelo investigador. Um participante do BNT162b2 OMI 30 µg relatou um evento leve relacionado de prurido no local da injeção no dia 4 após a vacinação, que foi relatado como resolvido em 8 dias.

- Dor no peito

Um (0,3%) participante do grupo BNT162b2 30 µg relatou um EA não grave de desconforto no peito no Dia 2 após a vacinação do estudo que se resolveu dentro de 28 dias sem outros sintomas. O investigador considerou o evento como relacionado à intervenção do estudo. O participante não teve outros EAs relatados. Os níveis de troponina relatados na consulta de doença cardíaca foram < 3 ng/L (intervalo de referência: 0-47 ng/L) e o ECG foi relatado como normal.

- Artrite

Artrite (inflamação articular) foi relatada em 1 participante no grupo BNT162b2 30 µg com início em 10 dias pós-dose e foi relatada como “continuando” no momento da data de corte dos dados. Além disso espondilite anquilosante (piora da espondilite anquilosante, de gravidade leve) foi relatada em 1 participante do grupo BNT162b2+ BNT162b2 OMI 30 µg, com início de 10 dias após a dose e relatado como “continuando” no momento da data de corte dos dados. Ambos os eventos foram considerados não relacionados à intervenção do estudo pelo investigador.

Resultados de segurança: coorte sentinela

Perfil de Reatogenicidade

Dor no local da injeção foi a reação local mais frequentemente relatada dentro de 7 dias após a vacinação do estudo, com inchaço e vermelhidão no local da injeção relatados com muito menos frequência. A maioria das reações locais foi de gravidade leve ou moderada. Reações locais graves foram relatadas com pouca frequência na maioria dos grupos de vacinas; eventos graves após a vacinação do estudo incluíram dor no local da injeção (n=1) e inchaço (n=1). Nenhuma reação local de Grau 4 foi relatada em nenhum grupo de vacina avaliado. O início médio das reações locais após a vacinação do estudo foi de 1 a 2 dias e foi resolvido com uma duração média de 1 a 3 dias.

Fadiga foi o evento sistêmico mais frequentemente relatado dentro de 7 dias após a vacinação do estudo, seguido de dor de cabeça e, menos frequentemente, calafrios, dores musculares e articulares. Vômitos, diarreia e febre foram os eventos sistêmicos menos

frequentemente relatados e ocorreram em frequências semelhantes entre os grupos vacinados. Em geral, os eventos sistêmicos foram relatados em frequências ligeiramente mais altas para os participantes nos grupos de dose de 60 µg (BNT162b2, BNT162b2 OMI e BNT162b2 + BNT162b2 OMI). A maioria dos eventos sistêmicos foi de gravidade leve ou moderada. Eventos sistêmicos graves foram relatados com pouca frequência na maioria dos grupos de vacinas; eventos graves após a vacinação do estudo incluíram fadiga (n=1), calafrios (n=1) e febre (>38,9°C a 40,0°C; n=2). Nenhum evento sistêmico de Grau 4 foi relatado em nenhum grupo de vacina. O início mediano para a maioria dos eventos sistêmicos foi de 1 a 2 dias, e todos os eventos foram resolvidos dentro de uma duração mediana de 1 a 5 dias após o início.

Perfil de eventos adversos

Desde a vacinação do estudo até 1 mês após a Dose, poucos participantes da coorte sentinela > 55 anos de idade relataram EAs na população de segurança. Nenhum EA ou SAE grave, ou com risco de vida foi relatado em nenhum grupo de vacina. Nenhum participante do estudo teve EAs que levaram à retirada e não houve mortes relacionadas à vacinação do estudo, até 1 mês após a dose. Nenhum EA adicional foi relatado desde a vacinação do estudo, até a data de corte dos dados (05 de abril de 2022).

A análise dos EAs, desde a vacinação do estudo até 1 mês após a dose, não sugeriu quaisquer novas preocupações de segurança. Não houve casos de miocardite/pericardite, paralisia de Bell (ou paralisia/paresia facial) ou anafilaxia relacionada à vacina relatados até 1 mês após a vacinação do estudo.

Avaliação da Imunogenicidade

Para cada um dos parâmetros de imunogenicidade, a análise foi baseada na população de imunogenicidade avaliável. Análises adicionais foram realizadas com base em toda a população de imunogenicidade disponível, para fins de divulgação completa. Os participantes foram agrupados de acordo com o grupo de vacina para o qual foram randomizados. Os objetivos primários de imunogenicidade foram avaliar a superioridade, em relação ao nível de título neutralizante, e não inferioridade, em relação às taxas de soroconversão da resposta imune anti-Ômicron BA.1, induzidas por uma dose de BNT162b2 OMI (30 µg ou 60 µg) ou BNT162b2 bivalente + BNT162b2 OMI (30 µg ou 60 µg), em comparação à resposta imune anti-Ômicron BA.1 induzida por uma dose de BNT162b2 a 30 µg, administrada como uma quarta dose, em participantes previamente vacinados com BNT162b2, com >55 anos de idade. A análise de imunogenicidade primária incluiu indivíduos sem evidência sorológica ou virológica de infecção anterior por SARS-CoV-2 até 1 mês após a vacinação do estudo (Dose 4).

Superioridade e Não Inferioridade das Análises de Respostas Imunes Anti-Ômicron BA.1

Aumento do título geométrico médio (GMR): A abordagem de análise primária para GMR foi o GMR não ajustado, calculado como a média da diferença dos resultados do ensaio transformados logaritmicamente e exponenciando a média. Os ICs bilaterais de 95% foram obtidos calculando os ICs usando a distribuição t de Student para a diferença média nos resultados do ensaio logaritmicamente transformados e exponenciando os limites de confiança.

Como abordagem de sensibilidade, o GMR baseado em modelo e o IC de 95% associado foram calculados expondo a diferença nas médias LS e os ICs correspondentes com base na análise dos resultados do ensaio logaritmicamente transformados usando um modelo de regressão linear com termos dos resultados do ensaio de linha de base (escala logarítmica) e grupo vacinal.

A superioridade simples em relação ao nível de título neutralizante da resposta imune anti-Ômicron BA.1 seria declarada se o limite inferior do IC de 95% bilateral para o GMR fosse >1 e a "super" superioridade para o GMR seria estabelecida se o limite inferior do IC de 95% bilateral para o GMR fosse $>1,5$ após ajuste para multiplicidade.

Soroconversão: definida como aumento dos títulos de anticorpos neutralizantes ≥ 4 vezes da linha de base (antes da primeira dose da vacinação do estudo). Se a medida de linha de base estivesse abaixo do LLOQ, a medida pós-vacinação de $\geq 4 \times$ LLOQ foi considerada soro-resposta. O IC exato de 95% para a porcentagem de participantes com soro-resposta para cada grupo de vacina foi calculado usando a distribuição F (método de Clopper-Pearson).

A não inferioridade em relação à taxa de soroconversão da resposta imune anti-Ômicron BA.1 seria declarada se o limite inferior do IC bilateral de 95% para a diferença nas porcentagens de participantes com soroconversão for $>-5\%$, após ajuste para multiplicidade.

Não inferioridade das análises de respostas imunes de cepas referência

Os objetivos de imunogenicidade secundária nas respostas imunes da cepa referência foram avaliar a não inferioridade da resposta imune da cepa referência induzida por uma dose de BNT162b2 e BNT162b2 OMI bivalente (30 μg ou 60 μg), em relação à resposta imune da cepa referência induzida por uma dose de BNT162b2 a 30 μg , administrada como uma quarta dose, em participantes previamente vacinados com BNT162b2, com idade >55 anos de idade.

A não inferioridade da resposta imune da cepa referência será declarada se o limite inferior do IC de 95% bilateral para o GMR for maior que 0,67 (critério de 1,5 vezes) e a estimativa pontual do GMR for $\geq 0,8$, após ajuste para multiplicidade.

Ajuste de Multiplicidade

Múltiplos objetivos de imunogenicidade primária e secundária neste estudo estão sendo avaliados em uma ordem sequencial, usando um alfa unilateral de 0,025.

- Superioridade no GMR e não inferioridade na taxa de soroconversão para resposta Ômicron.
- Não inferioridade no GMR para resposta de linhagem de referência.
- Super superioridade em GMR para resposta Ômicron.
- Superioridade em GMR e não inferioridade na taxa de soroconversão para resposta Ômicron.

Análises Adicionais

GMT: calculado como a média dos resultados do ensaio após fazer a transformação logarítmica e então exponenciar a média para expressar os resultados na escala original.

GMFR: calculado como a média da diferença dos resultados do ensaio transformados logaritmicamente (ponto de tempo posterior menos ponto de tempo anterior) e exponenciando a média.

As análises de subgrupo de imunogenicidade foram conduzidas com base em características demográficas (faixa etária, sexo, raça, etnia) e status inicial de SARS-CoV-2 (positivo ou negativo).

Número de Participantes (planejados e analisados)

Coorte Expandida

Uma amostra aleatória de 230 participantes selecionados de cada grupo na coorte de inscrição expandida constituiu o subconjunto de imunogenicidade para avaliar os objetivos primário e secundário de imunogenicidade.

A população de imunogenicidade avaliável sem evidência de infecção até 1 mês pós-Dose

incluiu um total de 1.112 participantes: 182 e 198 participantes nos grupos BNT162b2 30 µg e BNT162b2 60 µg, respectivamente; 180 e 185 participantes nos grupos BNT162b2 OMI 30 µg e BNT162b2 OMI 60 µg, respectivamente; e 186 e 181 participantes nos grupos BNT162b2 + BNT162b2 OMI (30 µg total) e BNT162b2 + BNT162b2 OMI (60 µg total), respectivamente.

Coorte Sentinela

A população de imunogenicidade avaliável sem evidência de infecção até 1 mês pós-Dose para coorte sentinela incluiu um total de 102 participantes: 17 e 20 participantes nos grupos BNT162b2 30 µg e BNT162b2 60 µg, respectivamente; 17 e 18 participantes nos grupos BNT162b2 OMI 30 µg e BNT162b2 OMI 60 µg, respectivamente; e 12 e 18 participantes nos grupos BNT162b2 + BNT162b2 OMI (30 µg no total) e BNT162b2 + BNT162b2 OMI (60 µg no total), respectivamente.

A população de imunogenicidade avaliável com ou sem evidência de infecção até 1 mês pós-Dose para a coorte sentinela incluiu um total de 114 participantes.

Resultados de imunogenicidade

Características demográficas e outras características da linha de base

As características demográficas das populações de imunogenicidade das coortes sentinela e expandida (imunogenicidade avaliável e população de imunogenicidade total) foram geralmente semelhantes às observadas para a população de segurança.

Resultados da Coorte Expandida

Os resultados de imunogenicidade apresentados foram baseados na população de imunogenicidade avaliável, sem evidência de infecção por SARS-CoV-2, até 1 mês após a vacinação do estudo. As análises de suporte foram baseadas na população de imunogenicidade avaliável com ou sem evidência prévia de infecção por SARS-CoV-2 e toda a população de imunogenicidade disponível; os resultados de imunogenicidade nestas populações foram geralmente semelhantes aos da população de imunogenicidade avaliável, sem evidência de infecção prévia.

Em geral, para as análises de imunogenicidade primária e secundária para a resposta imune para a Ômicron BA.1, a vacinação com BNT162b2 OMI monovalente 60 µg e BNT162b2 bivalente BNT162b2 OMI 30 µg e 60 µg atenderam aos critérios pré-especificados para superioridade em relação à razão da média geométrica (GMR) e não inferioridade em relação à taxa de soroconversão quando comparado à BNT162b2 30 µg, administrada como quarta dose.

Avaliação da Superioridade e Não Inferioridade das Respostas Imunes Anti-Ômicron BA.1 (Coorte Expandida)

GMR de Títulos Neutralizantes Ômicron BA.1

Em participantes sem evidência de infecção por SARS-CoV-2 até 1 mês após a dose, a superioridade simples de BNT162b2 OMI 60 µg, BNT162b2 bivalente + BNT162b2 OMI 60 µg e BNT162b2 + BNT162b2 OMI 30 µg, em comparação a BNT162b2 30 µg foram atendidas, com o limite inferior do IC de 95% de 2 lados para GMR sendo > 1 para cada uma das comparações.

- Os GMRs para os grupos BNT162b2 OMI 30 µg e BNT162b2 OMI 60 µg, em comparação ao (GMR) do grupo BNT162b2 30 µg foi de 2,23 (IC de 95% nos dois lados: 1,65, 3,00) e 3,15 (IC de 95% nos dois lados: 2,38, 4,16), respectivamente.
- Os GMRs para os dois grupos de vacina bivalente BNT162b2 + BNT162b2 OMI 30 µg e BNT162b2 + BNT162b2 OMI 60 µg em comparação ao grupo BNT162b2 30 µg foi de 1,56 (IC de 95% de 2 lados: 1,17, 2,08) e 1,97 (IC de 95% de 2 lados: 1,45, 2,68), respectivamente.

- A superioridade simples de BNT162b2 OMI 60 µg, BNT162b2 bivalente + BNT162b2 OMI 60 µg e BNT162b2 + BNT162b2 OMI 30 µg bivalente em comparação a BNT162b2 30 µg foi atendida, pois o limite inferior do IC de 95% bilateral para GMR foi > 1 para cada uma das três comparações.
- A “super” superioridade de BNT162b2 OMI 60 µg em comparação a BNT162b2 30 µg para a variante Ômicron foi alcançada com base no critério pré-especificado, pois o limite inferior do IC de 95% bilateral para GMR foi > 1,5.

Tabela 3. Razões da média geométrica para comparação entre grupos de vacina – participantes sem evidência de infecção até um mês após a vacinação do estudo – coorte expandida – conjunto de imunogenicidade – participantes >55 anos de idade – população avaliável para imunogenicidade.

Assay	Vaccine Group (n Randomized)	Sampling Time Point ^a	n ^b	GMT ^c (95% CI) ^d	GMR ^e (95% CI) ^d
SARS-CoV-2 neutralization assay - Octacon BA.1 - NT50 (titer)	BNT162b2 (30 µg)	1 Month	163	455.8 (365.9, 567.6)	
	BNT162b2 OMI (30 µg)	1 Month	169	1034.5 (825.6, 1248.7)	2.23 (1.85, 2.60)
	BNT162b2 OMI (60 µg)	1 Month	174	1435.2 (1208.1, 1704.8)	3.15 (2.38, 4.18)
	BNT162b2 (15 µg) + BNT162b2 OMI (15 µg)	1 Month	178	711.0 (588.3, 859.2)	1.56 (1.17, 2.08)
	BNT162b2 (30 µg) + BNT162b2 OMI (30 µg)	1 Month	175	900.1 (726.3, 1115.6)	1.97 (1.45, 2.68)
SARS-CoV-2 neutralization assay - reference strain - NT50 (titer)	BNT162b2 (30 µg)	1 Month	182	5998.1 (5223.6, 6887.4)	
	BNT162b2 (15 µg) + BNT162b2 OMI (15 µg)	1 Month	186	5933.2 (5188.2, 6785.2)	0.99 (0.82, 1.20)
	BNT162b2 (30 µg) + BNT162b2 OMI (30 µg)	1 Month	180	7836.9 (6820.7, 8956.4)	1.30 (1.07, 1.58)

Abbreviations: GMR = geometric mean ratio; GMT = geometric mean titer; LLOQ = lower limit of quantitation; N-binding = SARS-CoV-2 nucleoprotein-binding; NAAT = nucleic acid amplification test; NT50 = 50% neutralizing titer; SARS-CoV-2 = severe acute respiratory syndrome coronavirus 2.
 Note: Immunogenicity subset = a random sample of 230 participants in each vaccine group selected from the expanded cohort.
 Note: Participants who had no serological or virological evidence (prior to the 1-month post-study vaccination blood sample collection) of past SARS-CoV-2 infection (ie, N-binding antibody [titer] result negative at the study vaccination and the 1-month post-study vaccination visits, negative NAAT [nasal swab] result at the study vaccination visit, and any unscheduled visit prior to the 1-month post-study vaccination blood sample collection) and had no medical history of COVID-19 were included in the analysis.
 a. Protocol-specified timing for blood sample collection.
 b. n = number of participants with valid and determinate assay results for the specified assay at the given sampling time point.
 c. GMTs and 2-sided 95% CIs were calculated by exponentiating the mean logarithm of the titers and the corresponding CIs (based on the Student t distribution). Assay results below the LLOQ were set to 0.5 x LLOQ.
 d. GMRs and 2-sided 95% CIs were calculated by exponentiating the mean difference of the logarithm of the titers (vaccine group in the corresponding row - BNT162b2 [30 µg]) and the corresponding CI (based on the Student t distribution).
 PFIZER CONFIDENTIAL SDTM Creation: 12JUL2022 (18:57) Source Data: sdsm Table Generation: 12JUL2022 (23:07)
 (Data cutoff date: 16MAY2022 Database snapshot date: 16MAY2022) Output File: /ndst2_sds/C4591031_E_1MINEXP_EUA/sds_v004_exp_ssm_lm

Tabela 4. Análise de sensibilidade das razões das médias geométricas para comparação entre grupos de vacina – participantes sem evidência de infecção até um mês após a vacinação do estudo – coorte expandida – conjunto de imunogenicidade – participantes >55 anos de idade – população avaliável para imunogenicidade.

Assay	Vaccine Group (n; Randomized)	Sampling Time Point*	n ^b	GMT ^c (95% CI) ^d	GMR ^e (95% CI) ^d
SARS-CoV-2 neutralization assay - Ômicron BA.1 - NT50 (titer)	BNT162b2 (50 µg)	1 Month	145	429.4 (226.1, 544.0)	
	BNT162b2 OMI (30 µg)	1 Month	163	999.1 (808.3, 1236.7)	2.33 (1.77, 3.08)
	BNT162b2 OMI (60 µg)	1 Month	164	1383.7 (1161.3, 1648.7)	3.29 (2.55, 4.24)
	BNT162b2 (15 µg) + BNT162b2 OMI (15 µg)	1 Month	169	781.4 (578.5, 948.9)	1.85 (1.25, 2.66)
	BNT162b2 (30 µg) + BNT162b2 OMI (30 µg)	1 Month	181	815.5 (705.9, 1111.0)	1.97 (1.48, 2.66)
SARS-CoV-2 neutralization assay - referência strain - NT50 (titer)	BNT162b2 (50 µg)	1 Month	178	5047.2 (5169.3, 6842.3)	
	BNT162b2 (15 µg) + BNT162b2 OMI (15 µg)	1 Month	186	5033.2 (5188.1, 6785.2)	1.00 (0.85, 1.18)
	BNT162b2 (30 µg) + BNT162b2 OMI (30 µg)	1 Month	178	7846.4 (8026.6, 9065.4)	1.53 (1.12, 1.54)

Taxa de soroconversão para a cepa Ômicron BA.1 (coorte expandida)

Em participantes sem evidência de infecção por SARS-CoV-2 até 1 mês após a dose, a não inferioridade com base na soroconversão, para a BNT162b2 OMI 60 µg, a BNT162b2 bivalente + BNT162b2 OMI 60 µg e a BNT162b2 + BNT162b2 OMI 30 µg em comparação a BNT162b2 30 µg foi atendida, pois o limite inferior do IC bilateral de 95%, para a diferença nas porcentagens de participantes com soroconversão foi >-5%, para cada uma das três comparações.

- A diferença nas proporções de participantes que obtiveram resposta sorológica à variante Ômicron para o grupo BNT162b2 OMI 30 µg e BNT162b2 OMI 60 µg foi de 19,6% (IC 95% bilateral: 9,3%, 29,7%) e 29,1% (IC de 95% bilateral IC de 95%: 19,4%, 38,5%), em comparação com o grupo BNT162b2 30 µg.
- A diferença na taxa de soroconversão para os dois grupos de vacina bivalente BNT162b2 + BNT162b2 OMI 30 µg e BNT162b2 + BNT162b2 OMI 60 µg em comparação ao grupo BNT162b2 30 µg foi de 14,6% (IC de 95% de 2 lados: 4,0%, 24,9%) e 10,9 % (IC 95% bilateral: 0,1%, 21,4%), respectivamente.

Tabela 5. Diferença na porcentagem de participantes com sororesposta - participantes sem evidência de infecção até um mês após a vacinação do estudo – coorte expandida – conjunto de imunogenicidade – participantes >55 anos de idade – população avaliável para imunogenicidade.

Assay	Vaccine Group (n; Randomized)	Sampling Time Point*	N ^b	n (%) (95% CI) ^d	Difference	
					% ^c	(95% CI) ^d
SARS-CoV-2 neutralization assay - Ômicron BA.1 - NT50 (titer)	BNT162b2 (30 µg)	1 Month	140	85 (57.0) (48.7, 85.1)		
	BNT162b2 OMI (30 µg)	1 Month	163	125 (76.7) (69.4, 82.9)	19.6	(9.3, 29.7)
	BNT162b2 OMI (60 µg)	1 Month	166	143 (86.1) (79.9, 91.0)	29.1	(19.4, 38.5)
	BNT162b2 (15 µg) + BNT162b2 OMI (15 µg)	1 Month	169	121 (71.6) (64.2, 78.3)	14.6	(4.0, 24.9)
	BNT162b2 (30 µg) + BNT162b2 OMI (30 µg)	1 Month	162	110 (67.9) (60.1, 75.0)	10.9	(0.1, 21.4)

Tabela 6. Análise de sensibilidade da diferença na porcentagem de participantes com

sororesposta – participantes sem evidência de infecção até um mês após a vacinação do estudo – coorte expandida – conjunto de imunogenicidade – participantes >55 anos de idade – população avaliável para imunogenicidade.

Assay	Vaccine Group (no Randomized)	Sampling Time Point ^a	N ^b	n ^c (%) (95% CI) ^d	Difference	
					% ^e	(95% CI) ^f
SARS-CoV-2 neutralization assay - Omicron BA.1 - NT50 (nt50)	BNT162b2 (30 µg)	1 Month	149	85 (57.0) (48.7, 85.1)		
	BNT162b2 OMI (30 µg)	1 Month	163	125 (76.7) (69.4, 83.9)	19.7	(9.9, 29.5)
	BNT162b2 OMI (60 µg)	1 Month	166	140 (84.3) (79.0, 91.0)	28.4	(19.0, 37.2)
	BNT162b2 (15 µg) + BNT162b2 OMI (15 µg)	1 Month	169	123 (71.6) (64.2, 78.3)	16.3	(6.7, 25.9)
	BNT162b2 (30 µg) + BNT162b2 OMI (30 µg)	1 Month	162	110 (67.9) (60.1, 75.0)	11.8	(1.7, 21.8)

*Não inferioridade das respostas imunes da cepa referência
GMR de títulos de neutralização de cepas de referência*

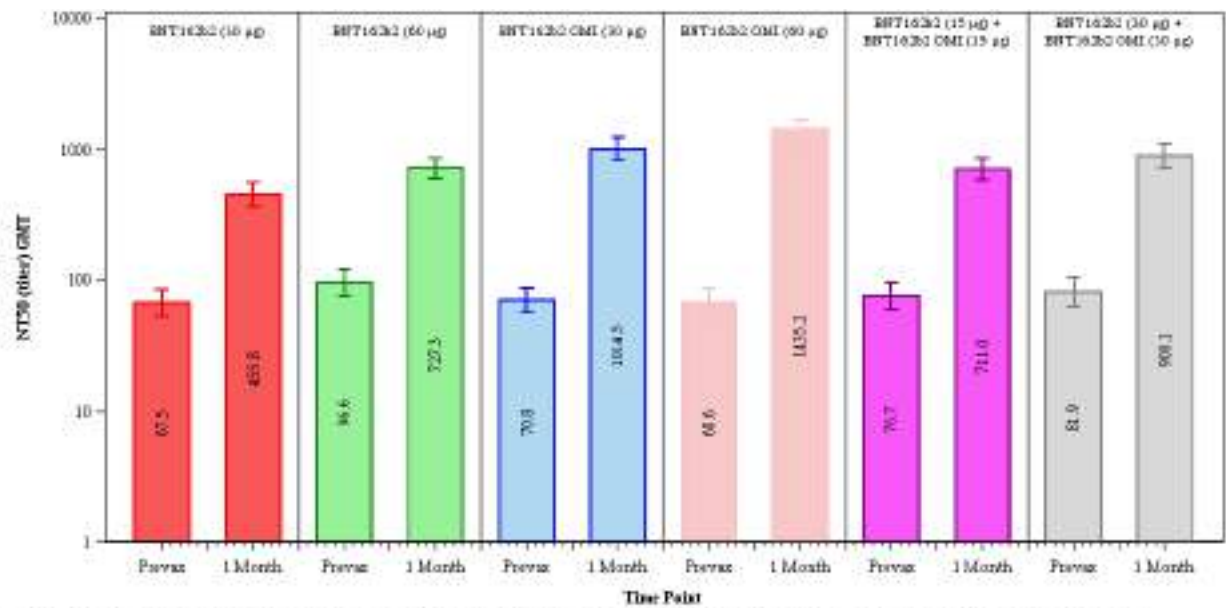
Na população de imunogenicidade avaliável, sem evidência prévia de infecção até 1 mês após a vacinação do estudo, os GMRs para os dois grupos de vacina bivalente BNT162b2 + BNT162b2 OMI 30 µg e BNT162b2 + BNT162b2 OMI 60 µg, em comparação ao grupo BNT162b2 30 µg foram 0,99 (2 lados 95 % CI: 0,82, 1,20) e 1,30 (IC 95% bilateral: 1,07, 1,58), respectivamente (Tabela 3).

A não inferioridade com base no GMR para a resposta da cepa de referência foi atendida por ambos os grupos de vacinas bivalentes, pois o limite inferior do IC de 95% bilateral para o GMR foi maior que 0,67 (critério de 1,5 vezes).

Títulos Neutralizantes para SARS-CoV-2 Ômicron ou da Cepa de Referência (Coorte Expandida) – GMT

Na população de imunogenicidade avaliável, sem evidência de infecção até 1 mês após a dose, os GMTs foram substancialmente mais elevados (Figura 1), em relação aos níveis observados antes da vacinação do estudo para Ômicron BA.1, em todos os grupos, com grupos monovalentes BNT162b2 OMI 30 µg e 60 µg e BNT162b2 bivalente + Grupo BNT162b2 OMI 60 µg apresentando as melhores respostas contra Ômicron BA.1.

Os GMTs foram substancialmente elevados em relação aos níveis observados antes da vacinação do estudo para a cepa de referência, em todos os grupos, com os grupos BNT162b2, BNT162b2 OMI e BNT162b2 + BNT162b2 OMI 60 µg provocando respostas mais altas contra a cepa de referência.

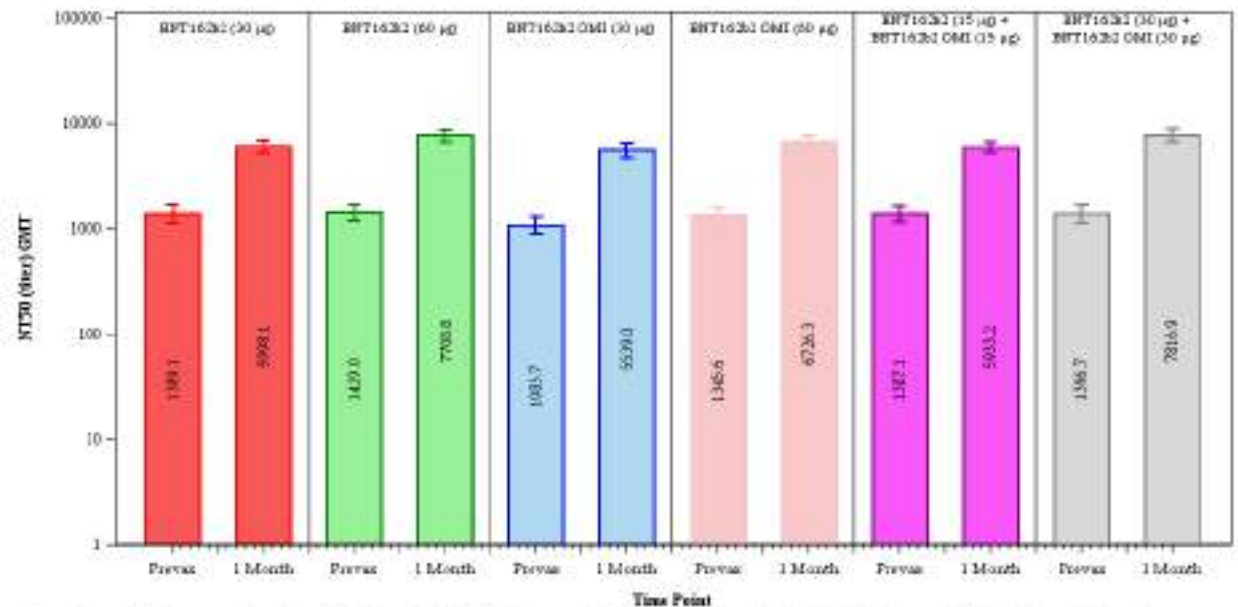


Abbreviations: GMT = geometric mean titer; N-binding = SARS-CoV-2 nucleoprotein-binding; NAAT = nucleic acid amplification test; NT50 = 50% neutralizing titer; SARS-CoV-2 = severe acute respiratory syndrome coronavirus 2.
 Note: Immunogenicity subset = a random sample of 200 participants in each vaccine group selected from the expanded cohort.
 Note: Participants who had no serological or virological evidence (prior to the 1-month post-study vaccination blood sample collection) of past SARS-CoV-2 infection (ie, N-binding antibody [serum] result negative at the study vaccination and the 1-month post-study vaccination visits, negative NAAT [nasal swab] result at the study vaccination visit, and any unscheduled visit prior to the 1-month post-study vaccination blood sample collection) and had no medical history of COVID-19 were included in the analysis.
 Note: Number within each bar denotes geometric mean.
 Pfizer CONFIDENTIAL SDTM Creation: 12JUL2022 (18:57) Source Data: adva Table Generation: 12JUL2022 (23:25)
 (Data Cutoff Date: 30MAY2022; Database Snapshot Date: 30MAY2022) Output File: Ando2_sbs/CH991031_E_1/IMPIMP_EUA/adva_f002_exp_omd_in

Figura 1. Títulos médios geométricos (GMT) e IC 95%: ensaio de neutralização do SARS-CoV-2 – Ômicron BA.1 – NT50 - participantes sem evidência de infecção até um mês após a vacinação do estudo – coorte expandida – conjunto de imunogenicidade – participantes >55 anos de idade – população avaliável para imunogenicidade.

Tabela 7. Títulos médios geométricos - participantes sem evidência de infecção até um mês após a vacinação do estudo – coorte expandida – conjunto de imunogenicidade – participantes >55 anos de idade – população avaliável para imunogenicidade.

Assay	Sampling Time Point ^a	Vaccine Group (as Randomized)											
		n ^b	GMT ^c (95% CI) ^d	n ^b	GMT ^c (95% CI) ^d	n ^b	GMT ^c (95% CI) ^d	n ^b	GMT ^c (95% CI) ^d	n ^b	GMT ^c (95% CI) ^d	n ^b	GMT ^c (95% CI) ^d
SARS-CoV-2 neutralization assay – Omicron BA.1 – NT50 (titer)	Prevac	167	67.5 (52.9, 86.3)	188	96.6 (76.7, 121.7)	174	70.8 (57.4, 87.4)	176	88.6 (54.3, 86.6)	177	76.7 (61.1, 96.1)	168	81.9 (63.9, 104.9)
	1 Month	163	455.8 (365.9, 567.6)	185	727.3 (606.8, 872.9)	160	1014.5 (825.8, 1246.7)	174	1435.2 (1208.1, 1704.8)	178	711.0 (588.5, 859.2)	175	900.1 (726.3, 1115.6)
SARS-CoV-2 neutralization assay – reference strain – NT50 (titer)	Prevac	176	1389.1 (1142.1, 1689.5)	197	1429.0 (1193.4, 1711.0)	176	1083.7 (896.1, 1310.7)	182	1345.6 (1120.1, 1616.5)	186	1387.1 (1158.9, 1660.2)	179	1396.7 (1149.9, 1696.2)
	1 Month	182	5998.1 (5213.6, 6887.4)	198	7708.8 (6772.3, 8774.7)	180	5539.0 (4715.0, 6508.9)	184	6726.3 (5822.9, 7756.6)	186	5933.2 (5188.2, 6785.2)	180	7816.9 (6820.7, 8948.6)



Abbreviations: GMT = geometric mean titer; H-binding = SARS-CoV-2 nucleoprotein-binding; NAAT = nucleic acid amplification test; NT50 = 50% neutralizing titer; SARS-CoV-2 = severe acute respiratory syndrome coronavirus 2.
 Note: Immunogenicity subset = a random sample of 130 participants in each vaccine group selected from the expanded cohort.
 Note: Participants who had no serological or virological evidence (prior to the 1-month post-study vaccination blood sample collection) of past SARS-CoV-2 infection (ie, H-binding antibody [serum] result negative at the study vaccination and the 1-month post-study vaccination visit; negative NAAT [nasal swab] result at the study vaccination visit; and any unscheduled visit prior to the 1-month post-study vaccination blood sample collection) and had no medical history of COVID-19 were included in the analysis.
 Note: Number within each bar denotes geometric mean.
 Pfizer CONFIDENTIAL. SDTM Creation: 11JUL2022 (18:57) Source Data adva Table Generation: 11JUL2022 (23:25)
 Data Cutoff Date: 16MAY2022 Database Snapshot Date: 20MAY2022 Output File: /sda2/lsbc/CA291031_E/IMINEG_BUA/adva_P01_001.rtf In

Figura 2. Títulos médios geométricos (GMT) e IC 95%: ensaio de neutralização do SARS-CoV-2 – Cepa de referência – NT50 - participantes sem evidência de infecção até um mês após a vacinação do estudo – coorte expandida – conjunto de imunogenicidade – participantes >55 anos de idade – população avaliável para imunogenicidade.

GMFR

Em participantes sem evidência de infecção por SARS-CoV-2 até 1 mês após a dose, os GMFRs para a variante Ômicron foram maiores para os grupos monovalentes BNT162b2 OMI 30 µg e 60 µg e os grupos bivalentes BNT162b2 + BNT162b2 OMI 30 µg e 60 µg em comparação com os grupos BNT162b2 30 µg e 60 µg. Nos participantes sem evidência de infecção por SARS-CoV-2 até 1 mês após a dose, os GMFRs para a cepa de referência foram semelhantes em todos os grupos de vacinas.

Taxas de soroconversão

Na coorte expandida de participantes sem evidência de infecção por SARS-CoV-2 até 1 mês após a vacinação do estudo, a proporção de participantes que obtiveram soroconversão em títulos de neutralização de 50% de SARS-CoV-2 em 1 mês pós-dose para a variante Ômicron foi maior para os grupos monovalentes BNT162b2 OMI 30 µg, BNT162b2 OMI 60 µg e bivalente BNT162b2 + BNT162b2 OMI 30 µg (76,7%, 86,1% e 71,6%, respectivamente). A proporção de participantes que obtiveram soroconversão em títulos de neutralização de 50% de SARS-CoV-2 em 1 mês pós-dose para a cepa de referência foi geralmente maior nos grupos de 60 µg de BNT162b2, BNT162b2 OMI e BNT162b2 + BNT162b2 OMI do que nos respectivos grupos de 30 µg.

Análises de subgrupos

No geral, para todos os indivíduos vacinados com BNT162b2, BNT162b2 OMI e BNT162b2 OMI + BNT162b2, não houve diferenças clinicamente significativas entre os subgrupos para GMTs de anticorpos neutralizantes e taxas de soroconversão, para a variante Ômicron e a cepa de referência, exceto para o status inicial de SARS-CoV-2.

Como vários subgrupos (por exemplo, faixa etária mais jovem, negros ou afro-americanos, asiáticos, hispânicos/latinos, participantes positivos para SARSCoV-2 na linha de base ou participantes positivos para NAAT) incluíram um número limitado de participantes, seus resultados devem ser interpretados com cautela.

- GMTs em 1 mês após a dose foram substancialmente maiores para os participantes que foram positivos na linha de base, em comparação com aqueles que foram negativos na linha de base para SARS-CoV-2.
- GMFRs em 1 mês após a dose foram geralmente mais baixos para os participantes que foram positivos na linha de base, em comparação com aqueles que foram negativos na linha de base para SARS-CoV-2.
- As taxas de soroconversão em 1 mês pós-dose foram geralmente mais baixas para os participantes que foram positivos na linha de base, em comparação com aqueles que foram negativos na linha de base para SARS-CoV-2.

Resultados de Imunogenicidade: Coorte Sentinela GMTs para Ômicron BA.1, Cepa de Referência e Variantes Delta (Coorte Sentinela)

Para participantes da coorte sentinela, na população de imunogenicidade avaliável sem evidência prévia de infecção até 1 mês após a vacinação do estudo, os GMTs em 1 mês após a dose foram substancialmente mais elevados, em relação aos níveis observados antes da vacinação do estudo, para Ômicron BA.1, cepa de referência e Delta em todos os grupos, com os grupos BNT162b2 OMI 60 µg e BNT162b2 + BNT162b2 OMI 30 µg e 60 µg apresentando as melhores respostas contra Ômicron BA.1. Os GMTs para a cepa de referência e Delta foram bem preservados em todos os grupos de vacinas modificadas com Ômicron.

Tabela 8. Títulos médios geométricos - participantes sem evidência de infecção até um mês após a vacinação do estudo – coorte sentinela – participantes >55 anos de idade – população avaliável para imunogenicidade.

Assay	Sampling Time Point ^a	Vaccine Group (n: Randomized)											
		BNT162b2 (30 µg)		BNT162b2 (60 µg)		BNT162b2 OMI (30 µg)		BNT162b2 OMI (60 µg)		BNT162b2 (15 µg) + BNT162b2 OMI (15 µg)		BNT162b2 (30 µg) + BNT162b2 OMI (30 µg)	
		n ^b	GMT ^c (95% CI) ^d	n ^b	GMT ^c (95% CI) ^d	n ^b	GMT ^c (95% CI) ^d	n ^b	GMT ^c (95% CI) ^d	n ^b	GMT ^c (95% CI) ^d	n ^b	GMT ^c (95% CI) ^d
SARS-CoV-2 FFPRNT - Omicron BA.1 - NT50 (titer)	Prevac	17	52.1 (31.1, 87.5)	20	63.9 (29.0, 140.7)	17	47.1 (23.1, 96.1)	18	52.4 (27.0, 103.0)	12	100.2 (62.2, 149.0)	18	52.4 (30.7, 88.3)
	1 Month	17	814.4 (311.8, 1220.6)	20	485.0 (201.5, 780.2)	17	802.0 (295.8, 1228.7)	18	806.6 (405.4, 2004.8)	12	1256.1 (655.0, 2809.6)	18	822.7 (571.9, 1488.0)
SARS-CoV-2 FFPRNT - reference strain - NT50 (titer)	Prevac	17	208.6 (106.9, 406.0)	20	155.5 (107.0, 512.8)	17	221.7 (119.8, 410.2)	18	126.3 (114.7, 448.2)	12	369.7 (222.4, 588.2)	18	172.8 (106.2, 281.0)
	1 Month	17	1810.2 (946.3, 3462.7)	20	1718.5 (1174.6, 2534.2)	17	982.2 (510.3, 1779.4)	18	1512.2 (800.2, 2883.4)	12	2580.0 (1482.8, 4393.3)	18	1522.2 (1071.6, 2162.2)
SARS-CoV-2 FFPRNT - Delta - NT50 (titer)	Prevac	17	150.5 (78.1, 289.9)	20	134.3 (113.0, 485.6)	17	208.6 (103.5, 420.1)	18	117.7 (118.8, 398.0)	12	319.4 (205.1, 529.0)	18	154.0 (99.5, 262.0)
	1 Month	17	1698.4 (870.8, 3296.7)	20	1631.4 (2043.5, 2590.8)	17	982.0 (490.3, 1968.7)	18	1741.8 (920.5, 3264.2)	12	2873.5 (1527.1, 5407.2)	18	1436.8 (912.4, 2262.5)

GMTs para Sublinhagens Ômicron Adicionais

Entre os participantes > 55 anos de idade, na população de imunogenicidade avaliável sem evidência de infecção prévia por SARS-CoV-2, o GMT observado em 1 mês pós-Dose contra sublinhagens Ômicron (BA.1, BA.2, BA.2.12.1, e BA.4/BA.5) são apresentados na Tabela 9. Ômicron BA.4/BA.5 foi a variante menos eficazmente neutralizada para todos os grupos de vacinas, embora os títulos tenham sido ligeiramente maiores nos grupos de

vacinas modificadas com Ômicron em comparação com os com a vacina original. Resultados semelhantes foram observados para participantes com ou sem evidência de infecção prévia por SARS-CoV-2 na população de imunogenicidade avaliável e participantes na população de imunogenicidade disponível.

Tabela 9. Títulos médios geométricos – variantes Ômicron adicionais - participantes sem evidência de infecção até um mês após a vacinação do estudo – coorte sentinela – participantes >55 anos de idade – população avaliável para imunogenicidade.

Assay	Sampling Time Point ^a	Vaccine Group (as Randomized)									
		BNT162b2 (30 µg)		BNT162b2 OMI (30 µg)		BNT162b2 OMI (60 µg)		BNT162b2 (15 µg) + BNT162b2 OMI (15 µg)		BNT162b2 (30 µg) + BNT162b2 OMI (30 µg)	
		n ^b	GMT ^c (95% CI ^d)	n ^b	GMT ^c (95% CI ^d)	n ^b	GMT ^c (95% CI ^d)	n ^b	GMT ^c (95% CI ^d)	n ^b	GMT ^c (95% CI ^d)
SARS-CoV-2 FFRNT - Omicron BA.1 - NT50 (titer)	1 Month	17	425.7 (226.6, 799.9)	17	501.1 (231.8, 1083.4)	18	822.0 (403.6, 1674.3)	13	771.3 (387.9, 1533.6)	18	678.1 (394.1, 1166.6)
SARS-CoV-2 FFRNT - Omicron BA.2 - NT50 (titer)	1 Month	17	384.4 (223.5, 661.3)	17	245.5 (123.6, 487.4)	18	470.3 (232.6, 951.0)	13	560.1 (305.0, 1028.6)	18	419.0 (255.9, 686.0)
SARS-CoV-2 FFRNT - Omicron BA.2.12.1 - NT50 (titer)	1 Month	17	354.3 (200.5, 626.4)	17	294.9 (134.8, 645.4)	18	443.9 (227.1, 867.6)	13	575.3 (292.8, 1130.2)	18	461.3 (279.9, 760.4)
SARS-CoV-2 FFRNT - Omicron BA.4/BA.5 - NT50 (titer)	1 Month	17	110.9 (67.9, 180.9)	17	78.4 (42.8, 143.7)	18	145.3 (74.7, 282.8)	13	226.3 (120.7, 424.1)	18	137.2 (77.3, 243.5)

Taxa de aumento de títulos de anticorpos (GMFRs) para Ômicron BA.1, Cepa de Referência e Variantes Delta (Coorte Sentinela)

Para participantes da coorte sentinela na população de imunogenicidade avaliável sem evidência prévia de infecção até 1 mês após a vacinação do estudo, os GMFRs, desde antes da vacinação do estudo até 1 mês após a dose, variaram de 7,6 a 19,0 para a variante Ômicron BA.1, 4,3 a 8,8 para a cepa de referência e 4,7 a 11,1 para a variante Delta. Os GMFRs foram menos consistentes entre os grupos de vacinas, um potencial reflexo do pequeno tamanho da amostra nos grupos sentinela.

Soroconversão para Ômicron BA.1, Cepa de Referência e Variantes Delta (Coorte Sentinela)

Para os participantes da coorte sentinela, em uma população de imunogenicidade avaliável sem evidência prévia de infecção até 1 mês após a vacinação do estudo, a proporção de participantes que obtiveram resposta sorológica para Ômicron BA.1, cepa de referência e Delta em 1 mês após a dose foi geralmente semelhante em todo os grupos de vacinas, sendo o BNT162b2 OMI 30 µg ligeiramente inferior para a cepa de referência e variante Delta, e o grupo BNT162b2 + BNT162b2 OMI 30 ligeiramente inferior para a variante Delta.

Vigilância de Casos de COVID-19

Se, a qualquer momento, um participante desenvolvesse doença respiratória aguda, para os

fins do estudo, ele era considerado como potencialmente portador da doença COVID-19. As definições foram especificadas pelo protocolo de casos relacionados ao SARS-CoV-2 e casos graves relacionados ao SARS-CoV-2 de acordo com as definições do CDC dos Estados Unidos e FDA. Os casos potenciais de COVID-19 foram incluídos desde a vacinação do estudo até a data de corte dos dados, o que representa até pelo menos 1 mês de acompanhamento pós-Dose.

Na coorte expandida, foram observados 30 casos de Covid-19 em participantes, em todos os grupos de vacinas, até a data de corte de dados de 16 de maio de 2022.

- Grupos BNT162b2 30 µg e 60 µg: 7 e 6 casos, respectivamente.
- Grupos BNT162b2 OMI 30 µg e 60 µg: 7 e 3 casos, respectivamente.
- Grupos BNT162b2 + BNT162b2 OMI 30 µg e 60 µg: 1 e 6 casos, respectivamente.

A maioria dos casos (n = 29) atendeu aos critérios definidos pelo protocolo e definidos pelo CDC para a doença de COVID-19. Um caso no grupo BNT162b2 + BNT162b2 OMI 60 µg atendeu apenas aos critérios definidos pelo CDC. Os sinais e sintomas relatados foram geralmente semelhantes para os 7 participantes dos grupos BNT162b2, BNT162b2 OMI e BNT162b2 + BNT162b2 OMI, e os mais comumente relatados foram tosse nova ou aumentada (n=19) e dor de garganta (n=19). Poucos participantes relataram >3 sinais e sintomas simultâneos (n=8). Nenhum caso que atendesse aos critérios graves de acordo com a definição do FDA ou do CDC foi observado em nenhum dos grupos de vacinas.

• *Estudo C4591031 - Subestudo D (Relatório Provisório Coorte 2) – adultos ≥18 a ≤55 anos de idade - Análise de 1 Mês*

O Estudo C4591031 é um estudo de fase 3, conduzido para Avaliar Dose(s) Adicional(is) de BNT162b2 em Indivíduos Saudáveis Anteriormente Vacinados com BNT162b2 (observação: Ômicron (OMI) sem especificação refere-se ao Ômicron BA.1, a menos que especificado de outra forma).

O Subestudo D é um subestudo randomizado composto por grupos abertos e cegos para observadores para avaliar a segurança, tolerabilidade e imunogenicidade de uma série primária de 2 doses de BNT162b2 OMI e como dose de reforço (terceira, quarta ou quinta) nos participantes ≥18 a ≤55 anos de idade. Foram apresentados dados provisórios para os participantes da Coorte 2. Esse estudo foi conduzido em 35 centros nos Estados Unidos.

O Estudo C4591031 é um estudo de fase 3, conduzido para Avaliar Dose(s) Adicional(is) de BNT162b2 em Indivíduos Saudáveis Anteriormente Vacinados com BNT162b2

O Subestudo D é um subestudo randomizado composto por grupos abertos e cegos para observadores para avaliar a segurança, tolerabilidade e imunogenicidade de uma série primária de 2 doses de BNT162b2 OMI e como dose de reforço (terceira, quarta ou quinta) nos participantes ≥18 a ≤55 anos de idade. Foram apresentados dados provisórios para os participantes da Coorte 2.

As análises apresentadas para este subestudo D englobam o período de 24 de janeiro de 2022 (primeira visita do primeiro participante) a 23 de fevereiro de 2022 (data de corte do grupo sentinela) a 11 de março de 2022 (data de corte de todas as outras análises da Coorte 2). Esta parte do estudo foi realizada em 27 locais nos Estados Unidos.

O relatório provisório com dados de 1 mês de avaliação para o Subestudo C4591031 D inclui as seguintes análises:

- Dados de segurança até 1 mês após a primeira vacinação do estudo recebida neste subestudo e até a data de corte dos dados, para os Grupos 3 e 4.
- Dados de imunogenicidade até 1 mês após a primeira vacinação do estudo recebidos neste

subestudo para o subgrupo de 60 participantes (ou seja, grupo sentinela).

- Dados de imunogenicidade até 1 mês após a primeira vacinação do estudo recebida neste subestudo para a Coorte 2, excluindo o grupo sentinela.
- Casos de COVID-19 e dados de sequenciamento (descritivos) até a data de corte de dados para a Coorte 2.

Principais Critérios de Inclusão e Exclusão

Os principais critérios de elegibilidade para os participantes da Coorte 2 neste subestudo estão brevemente resumidos abaixo:

- Critérios de inclusão: indivíduo saudável (doença estável preexistente, podendo incluir HIV, vírus da hepatite C [HCV] ou vírus da hepatite B [HBV]); ≥ 18 a ≤ 55 anos de idade inscritos no Estudo C4591001 e Estudo C4591031 Subestudo A que, para a Coorte 2, receberam 3 doses anteriores de 30 μg BNT162b2, com a terceira dose sendo de 90 a 180 dias antes da Visita 401 (Dia 1) no Subestudo C4591031 D, e forneceu uma amostra de soro na Visita 3 no Estudo C4591001, com a Visita 3 ocorrendo dentro da janela especificada pelo protocolo.
- Critérios de exclusão: indivíduo com condições médicas ou psiquiátricas, incluindo diagnóstico prévio de COVID-19, que possam ter aumentado o risco de participação no estudo ou, no julgamento do investigador, tornado o participante inadequado para o estudo (incluindo indivíduos imunocomprometidos com imunodeficiência conhecida ou suspeita); recebimento de certas terapias anteriores/concomitantes, que incluíssem radioterapia, terapia imunossupressora, vacina anterior COVID-19 diferente de BNT162b2 (para a Coorte 2), ou medicamentos destinados a tratar ou prevenir COVID-19, bem como produtos de sangue/plasma, imunoglobulina ou anticorpos monoclonais, dentro de 60 dias antes da administração do estudo, ou terapia de anticorpos específica para COVID-19, dentro de 90 dias antes da intervenção do estudo, ou planejada para ocorrer durante o estudo.

Avaliação de segurança

As análises de segurança foram baseadas na população de segurança. Os participantes foram agrupados por grupo de vacina, de acordo com as intervenções do estudo que receberam. A reatogenicidade e o uso de medicação antipirética/dor foram registrados por 7 dias após a administração de cada dose, usando um diário eletrônico. As reações locais incluíssem dor, vermelhidão e inchaço no local da injeção. Os eventos sistêmicos incluíssem febre, fadiga, dor de cabeça, calafrios, vômitos, diarreia, dor muscular nova ou agravada e dor nas articulações nova ou agravada. Os EAs foram coletados para eventos ocorridos dentro de 1 mês após cada vacinação e os SAEs foram coletados para eventos ocorridos dentro de 6 meses após cada vacinação.

As reações agudas nos primeiros 30 minutos após a administração da intervenção do estudo foram registradas como EAs imediatos. Os EAs de miocardite e pericardite foram coletados para todos os participantes como eventos adversos de interesse especial (AESIs). A doença COVID-19 e suas sequelas que eram consistentes com a definição de desfecho clínico não foram registradas como EAs ou consideradas AESIs e normalmente não foram relatadas de acordo com o processo padrão para notificação acelerada de SAEs. Adicionalmente, a Pfizer utilizou uma lista de eventos médicos direcionados (TMEs) de interesse clínico específico, que são destacados durante a revisão de dados de segurança clínica e detecção de sinais. Os TMEs são uma lista dinâmica de termos de EA do Dicionário Médico para Atividades Regulatórias (MedDRA) que são revisados continuamente ao longo do estudo clínico; os TMEs são baseados na revisão de farmacologia conhecida, achados toxicológicos, possíveis efeitos de classe, literatura publicada e sinais potenciais decorrentes de avaliações de dados de segurança. A lista da TME inclui eventos de interesse devido à sua associação com a COVID-19 e termos de interesse para vacinas em geral; leva em consideração a lista dos Centros de Controle e Prevenção de Doenças (CDC)

de AESIs para COVID-19.

Estatísticas descritivas foram fornecidas para desfecho de reatogenicidade para cada grupo de vacina, incluindo contagens e porcentagens de participantes com o desfecho indicado e os ICs Clopper-Pearson de 95% associados. EAs e SAEs foram categorizados de acordo com os termos MedDRA. Contagens, porcentagens e ICs Clopper-Pearson de 95% associados de EAs e SAEs foram fornecidos para cada grupo de vacina. As análises de subgrupo de segurança foram conduzidas com base em características demográficas (faixa etária, sexo, raça, etnia) e status inicial do SARS-CoV-2 (positivo ou negativo).

- Resultados de segurança

População de segurança avaliada

A população de segurança incluiu um total de 640 participantes: 315 no grupo BNT162b2 OMI e 325 no grupo BNT162b2. Um participante da população de segurança (grupo BNT162b2 OMI) tinha infecção por HIV estável confirmada.

Características demográficas

As características demográficas para a população de segurança foram semelhantes nos grupos BNT162b2 OMI e BNT162b2.

No geral, a maioria dos participantes era branca (72,5%), com 13,6% de asiáticos, 8,6% de negros ou afro-americanos, 3,3% eram multirraciais e de outros grupos raciais compreendendo <1% cada. Havia 14,7% de participantes hispânicos/latinos.

A idade mediana no momento da vacinação do estudo foi de 43 anos e 51,7% dos participantes eram do sexo masculino.

Todos os participantes do estudo foram inscritos nos EUA. Os participantes obesos representaram 40,0% da população de segurança.

No total, 109 participantes (17,0%) tiveram status inicial positivo para evidência de infecção prévia com SARSCoV-2, que foi equilibrado nos grupos BNT162b2 OMI e BNT162b2. Destes, 25 (3,9%) participantes eram NAAT positivos ao início do estudo, o que, à luz do período do estudo, pode ser inferido como uma infecção por Ômicron.

O tempo médio desde a primeira dose de reforço de BNT162b2 (recebido antes do Estudo C4591031 Subestudo D) foi de 4,0 meses.

Os participantes da população de segurança tinham um perfil de histórico médico diversificado e as classes de sistemas de órgãos (SOCs) de histórico médico foram equilibradas entre os grupos BNT162b2 OMI e BNT162b2. Nos indivíduos de ambos os grupos BNT162b2 OMI e BNT162b2, condições nos SOCs de procedimentos cirúrgicos e médicos (47,3% e 46,2%, respectivamente) e distúrbios do sistema imunológico (40,6% e 34,8%, respectivamente, incluindo alergia sazonal em 24,1% e 22,5%, respectivamente) foram os relatados com mais frequência, de maneira consistente a observada nas análises anteriores dos participantes dos Estudos C4591001 e C4591031 Subestudo A.

Avaliação de imunogenicidade

Para todos os parâmetros de imunogenicidade, a análise foi baseada na população de imunogenicidade avaliável. Uma análise adicional seria realizada com base em todas as populações de imunogenicidade disponíveis, se houvesse uma diferença $\geq 10\%$ no tamanho da amostra entre a população de imunogenicidade totalmente disponível e a população de imunogenicidade avaliável. O subconjunto de imunogenicidade primária foi usado para avaliar os objetivos primários e secundários, e outros resumos descritivos de imunogenicidade usaram o conjunto expandido completo. Os participantes foram agrupados de acordo com o grupo de vacina para o qual foram randomizados.

O objetivo primário de imunogenicidade para a Coorte 2 (Grupo 3 vs Grupo 4) foi avaliar a superioridade em relação ao nível de título de anticorpos neutralizantes e não inferioridade

em relação à taxa de soroconversão em relação à resposta imune anti-Ômicron, após 1 dose de BNT162b2 OMI em comparação com após 1 dose de BNT162b2 administrada como a quarta dose.

A análise de imunogenicidade primária incluiu indivíduos sem evidência sorológica ou virológica de infecção anterior por SARS-CoV-2, até 1 mês após a vacinação do primeiro estudo (Dose 4). Os resultados foram relatados como um GMR dos títulos de neutralização de 50% do SARS-CoV-2 e a diferença nas porcentagens de participantes com soroconversão, 1 mês após a dose 4, como segue.

- Análises de superioridade

GMR

O GMR foi calculado como a média da diferença dos resultados do ensaio transformados logaritmicamente e exponenciando a média. O intervalo de confiança bilateral de 95% (CI) foi obtido calculando ICs usando a distribuição t de Student para a diferença média dos resultados do ensaio logaritmicamente transformados e expondo os limites de confiança. A superioridade baseada no GMR seria declarada se o limite inferior do IC 95% bilateral para o GMR fosse maior que >1 .

O objetivo secundário de “super” superioridade foi avaliado usando uma margem de 1,5 vezes para GMR. A “super” superioridade para GMR seria estabelecida se o limite inferior do IC de 95% bilateral para o GMR fosse $> 1,5$.

- Análises de não inferioridade

Soroconversão

A soroconversão foi definida como um aumento dos títulos de anticorpos neutralizantes ≥ 4 vezes da linha de base (antes da primeira dose da vacinação do estudo). Se a medida de linha de base estivesse abaixo do LLOQ, a medida pós-vacinação de $\geq 4 \times$ LLOQ foi considerada soroconversão. O IC exato de 95% para a porcentagem de participantes com soroconversão para cada grupo de vacina foi calculado usando a distribuição F (método de Clopper-Pearson). A diferença em porcentagens e o IC 95% bilateral associado calculado usando o método de Miettinen e Nurminen foram fornecidos. A não inferioridade com base na diferença da taxa de soroconversão seria estabelecida se o limite inferior do IC bilateral de 95% para a diferença em porcentagem for maior que -5%.

Análises adicionais

Os GMTs e GMFRs foram calculados conforme definido no protocolo. As análises de subgrupo de imunogenicidade foram conduzidas com base em características demográficas (faixa etária, sexo, raça, etnia) e status inicial de SARS-CoV-2 (positivo ou negativo).

- Resultados de imunogenicidade

População de imunogenicidade avaliada

O subconjunto de imunogenicidade primária compreendeu uma amostragem aleatória de 175 participantes de cada grupo de vacina, selecionados do conjunto expandido completo (descrito abaixo). Para o subconjunto de imunogenicidade primária, a população de imunogenicidade avaliável incluiu 168 participantes (96,0%) cada nos grupos BNT162b2 OMI e BNT162b2; a população de imunogenicidade avaliável para participantes sem evidência de infecção, antes de 1 mês após a Dose 4, incluiu um total de 273 participantes: 132 participantes (75,4%) no grupo BNT162b2 OMI e 141 participantes (80,6%) no grupo BNT162b2.

Para o subconjunto expandido completo, a população de imunogenicidade incluiu um total de 580 participantes (excluindo o grupo sentinela, descrito abaixo): 263 participantes (92,6%) no grupo BNT162b2 OMI e 280 participantes (94,6%) no grupo BNT162b2; a

população de imunogenicidade avaliável para participantes sem evidência de infecção, antes de 1 mês após a Dose 4, incluiu um total de 436 participantes: 208 participantes (73,2%) no grupo BNT162b2 OMI e 228 participantes (77,0%) no grupo BNT162b2.

O grupo sentinela compreendeu um subconjunto de 60 participantes em ambos os grupos de vacinas, 31 no grupo BNT162b2 OMI e 29 no grupo BNT162b2.

Para o grupo sentinela, a população de imunogenicidade avaliável incluiu 29 participantes (93,5%) no grupo BNT162b2 OMI e 29 participantes (100%) no grupo BNT162b2; a população de imunogenicidade avaliável para participantes sem evidência de infecção, antes de 1 mês pós-reforço, incluiu um total de 45 participantes: 21 participantes (67,7%) no grupo BNT162b2 OMI e 24 participantes (82,8%) no grupo BNT162b2.

Características demográficas

Para o subconjunto de imunogenicidade primária, os dados demográficos dos participantes sem evidência de infecção, antes de 1 mês após a Dose 4 (N=273), na população de imunogenicidade avaliável, foram semelhantes nos grupos BNT162b2 OMI e BNT162b2. Esta população de análise tinha dados demográficos semelhantes em comparação com a população correspondente no conjunto expandido completo (descrito abaixo) e a população de segurança.

Para o subconjunto de imunogenicidade primária, as características demográficas para participantes com ou sem evidência de infecção antes de 1 mês após o primeiro estudo (Dose 4) (população de imunogenicidade avaliável) e toda a população de imunogenicidade disponível também foram semelhantes às da população de segurança.

- Conjunto expandido completo

Para o conjunto expandido completo, a demografia dos participantes sem evidência de infecção antes de 1 mês após a Dose 4 (N = 436) na população de imunogenicidade avaliável foi semelhante nos grupos BNT162b2 OMI e BNT162b2. Esta população de análise tinha dados demográficos semelhantes em comparação com a população de segurança. A maioria dos participantes era branca (73,9%), com 15,6% de participantes asiáticos, 5,0% de participantes negros ou afro-americanos, 3,4% de participantes multirraciais e outros grupos raciais, compreendendo <1% cada. Havia 13,8% de participantes hispânicos/latinos. A idade mediana no momento da vacinação do estudo foi de 44 anos e 53,2% dos participantes eram do sexo masculino. Todos (100%) os participantes do estudo foram inscritos nos EUA. Os participantes obesos compuseram 37,8% desta população de análise. O tempo médio desde a primeira dose de reforço de BNT162b2 (recebida antes do Estudo C4591031 Subestudo D) foi de 3,9 meses.

Para o conjunto expandido completo, as características demográficas dos participantes com ou sem evidência de infecção antes de 1 mês após a vacinação do primeiro estudo (Dose 4) (população de imunogenicidade avaliável) e a população de imunogenicidade disponível também foram semelhantes às da população de segurança.

- Grupo Sentinela

Para o grupo sentinela, a demografia dos participantes sem evidência de infecção antes de 1 mês após a Dose 4 (N=45) na população de imunogenicidade avaliável foi semelhante nos grupos BNT162b2 OMI e BNT162b2. Esta população de análise tinha dados demográficos semelhantes em comparação com a população correspondente no conjunto expandido completo e subconjunto de imunogenicidade primária (descrito acima) e a população de segurança. Para o grupo sentinela, as características demográficas dos participantes com ou sem evidência de infecção antes de 1 mês após a primeira vacinação do estudo (Dose 4) (população de imunogenicidade avaliável) e a população de imunogenicidade disponível também foram semelhantes às da população de segurança.

Tempo de Acompanhamento - Coorte 2

O tempo médio de acompanhamento após a vacinação do estudo (Dose 4) foi de 1,4 mês (intervalo: 1,0 a 1,7 mês).

Análises de Imunogenicidade Primária

Subconjunto de Imunogenicidade Primária - Análise de superioridade

- GMR de títulos neutralizantes para Ômicron em indivíduos que receberam uma quarta dose de vacina BNT162b2 OMI quando comparados àqueles que receberam uma quarta dose de BNT162b2

No subconjunto de imunogenicidade primária de participantes sem evidência prévia de infecção até 1 mês após a vacinação do estudo (Dose 4), a proporção de GMTs do grupo BNT162b2 OMI para o grupo BNT162b2 (GMR) foi de 1,75 (IC 95% bilateral: 1,39, 2,22) (Tabela 10). O limite inferior do IC de 95% bilateral para GMR foi >1, que atende ao critério de superioridade simples pré-especificado. Portanto, a superioridade simples de BNT162b2 OMI em relação a BNT162b2 para a variante Ômicron foi alcançada, com base no GMR em 1 mês após a Dose 4.

Tabela 10. GMR para comparação entre grupos de vacinas – coorte 2 – subconjunto de imunogenicidade primária – participantes sem evidência de infecção até um mês após a primeira vacinação do estudo – população de imunogenicidade avaliável.

Assay	Dose/Sampling Time Point ^a	Vaccine Group (as Randomized)				
		BNT162b2 OMI (30 µg)		BNT162b2 (30 µg)		BNT162b2 OMI (30 µg)/ BNT162b2 (30 µg) GMR ^d (95% CI ^d)
		n ^b	GMT ^c (95% CI ^c)	n ^b	GMT ^c (95% CI ^c)	
SARS-CoV-2 neutralization assay - Omicron BA.1 - NT50 (titer)	1/1 Month	132	1929.2 (1631.5, 2281.1)	141	1099.6 (932.0, 1297.4)	1.75 (1.39, 2.22)

Abbreviations: GMT = geometric mean titer; GMR = geometric mean ratio; LLOQ = lower limit of quantitation; N-binding = SARS-CoV-2 nucleoprotein-binding; NAAT = nucleic acid amplification test; NT50 = 50% neutralizing titer; SARS-CoV-2 = severe acute respiratory syndrome coronavirus 2.

Note: Primary immunogenicity subset = a random sample of 175 participants in each vaccine group selected from the full expanded set.

Note: Participants who had no serological or virological evidence (prior to the 1-month post-first study vaccination blood sample collection) of past SARS-CoV-2 infection (ie, N-binding antibody [serum] negative at the first study vaccination and the 1-month post-first study vaccination visits, negative NAAT [nasal swab] at the first study vaccination visit, and any unscheduled visit prior to the 1-month post-first study vaccination blood sample collection) and had no medical history of COVID-19 were included in the analysis.

a. Protocol-specified timing for blood sample collection.

b. n = Number of participants with valid and determinate assay results for the specified assay at the given sampling time point.

c. GMTs and 2-sided 95% CIs were calculated by exponentiating the mean logarithm of the titers and the corresponding CIs (based on the Student t distribution). Assay results below the LLOQ were set to 0.5 × LLOQ.

d. GMRs and 2-sided 95% CIs were calculated by exponentiating the mean difference of the logarithms of the titers (BNT162b2 OMI [30 µg] - BNT162b2 [30 µg]) and the corresponding CI (based on the Student t distribution).

Análise de não inferioridade

- Diferença nas taxas de soroconversão para a variante Ômicron em indivíduos que receberam uma quarta dose de vacina BNT162b2 OMI em comparação àqueles que receberam uma quarta dose de vacina BNT162b2

No subconjunto de imunogenicidade primária de participantes sem evidência prévia de infecção até 1 mês após a vacinação do estudo (Dose 4), 62,3% dos participantes do grupo BNT162b2 OMI e 39,3% dos participantes do grupo BNT162b2 obtiveram resposta sorológica à variante Ômicron, em 1 mês após a vacinação do estudo. A diferença nas

proporções de participantes que alcançaram a soroconversão à variante Ômicron, entre os 2 grupos de vacinas, foi de 23,0% (IC de 95% nos dois lados: 11,1%, 34,3%) (Tabela 11). O limite inferior do IC de 95% bilateral para a diferença nas taxas de soroconversão foi maior do que a margem pré-especificada de -5% para não inferioridade. Portanto, a não inferioridade de BNT162b2 OMI em relação a BNT162b2 para a variante Ômicron foi alcançada com base nas taxas de soroconversão, em 1 mês após a Dose 4. O limite inferior do IC de 95% bilateral foi maior que 0%, sugerindo maior soroconversão para a variante Ômicron em indivíduos vacinados com BNT162b2 OMI do que os vacinados com BNT162b2.

Tabela 11. Diferença nas porcentagens de participantes com sororesposta - coorte 2 – subconjunto de imunogenicidade primária – participantes sem evidência de infecção até um mês após a primeira vacinação do estudo – população de imunogenicidade avaliável.

Assay	Dose/Sampling Time Point	Vaccine Group (as Randomized)				Difference
		BNT162b2 OMI (30 µg)		BNT162b2 (30 µg)		
		N ^a	n ^b (%) (95% CI ^c)	N ^a	n ^b (%) (95% CI ^c)	
SARS-CoV-2 neutralization assay - Omicron BA.1 - NT50 (titer)	1/1 Month	130	81 (62.3) (53.4, 70.7)	140	55 (39.3) (31.1, 47.0)	23.0 (11.1, 34.3)

Abbreviations: LLOQ = lower limit of quantitation; N-binding = SARS-CoV-2 nucleoprotein-binding; NAAT = nucleic acid amplification test; NT50 = 50% neutralizing titer; SARS-CoV-2 = severe acute respiratory syndrome coronavirus 2. Note: Seroreponse is defined as achieving a ≥ 4 -fold rise from baseline (before the first dose of study vaccination). If the baseline measurement is below the LLOQ, the postvaccination measure of $\geq 4 \times$ LLOQ is considered seroreponse. Note: Primary immunogenicity subset = a random sample of 175 participants in each vaccine group selected from the full expanded set.

Note: Participants who had no serological or virological evidence (prior to the 1-month post-first study vaccination blood sample collection) of past SARS-CoV-2 infection (ie, N-binding antibody [serum] negative at the first study vaccination and the 1-month post-first study vaccination visits, negative NAAT [nasal swab] at the first study vaccination visit, and any unscheduled visit prior to the 1-month post-first study vaccination blood sample collection) and had no medical history of COVID-19 were included in the analysis.

- N = number of participants with valid and determinate assay results for the specified assay at both the prevaccination time point and the given sampling time point. This value is the denominator for the percentage calculations.
- n = Number of participants with seroreponse for the given assay at the given sampling time point.
- Exact 2-sided CI based on the Clopper and Pearson method.
- Difference in proportions, expressed as a percentage (BNT162b2 OMI [30 µg] - BNT162b2 [30 µg]).
- 2-Sided CI based on the Miettinen and Nurminen method for the difference in proportions, expressed as a percentage.

Análise de Imunogenicidade Secundária

Subconjunto de Imunogenicidade Primária Análise de "Super" Superioridade

- GMR de Títulos Neutralizantes para Ômicron em indivíduos que receberam uma quarta dose de vacina BNT162b2 OMI em comparação àqueles que receberam uma quarta dose de vacina BNT162b2

Conforme mostrado na Tabela 10 para a análise de superioridade, no subconjunto de imunogenicidade primária de participantes sem evidência prévia de infecção até 1 mês após a vacinação do estudo (Dose 4), o GMR (BNT162b2 OMI / BNT162b2) foi 1,75 (2 lados 95 % IC: 1,39, 2,22). Como o limite inferior do IC de 95% de 2 lados para GMR não foi > 1,5, a "super" superioridade de BNT162b2 OMI em relação à BNT162b2, para a variante Ômicron não foi alcançada, com base no critério pré-especificado.

Análises Descritivas de Imunogenicidade - Conjunto Expandido Completo

O conjunto expandido completo incluiu participantes da Coorte 2, excluindo os 60 participantes em ambos os grupos de vacinas incluídos no grupo sentinela. As avaliações de

imunogenicidade apresentadas para o conjunto expandido completo incluem resumo descritivo da resposta imune à variante Ômicron e cepa de referência para cada grupo de vacina e análises post hoc de GMR e diferença na resposta sorológica entre os 2 grupos de vacina, correspondendo às análises de imunogenicidade primária no subconjunto de imunogenicidade primária. GMR de títulos neutralizantes para Ômicron em indivíduos que receberam uma quarta dose de vacina BNT162b2 OMI em comparação àqueles que receberam uma quarta dose de vacina BNT162b2 No conjunto expandido completo de participantes sem evidência prévia de infecção até 1 mês após a vacinação do estudo (Dose 4), a análise *post hoc* da proporção de GMTs para o grupo BNT162b2 OMI em relação ao grupo BNT162b2 (GMR) foi de 1,96 (IC 95% bilateral: 1,62, 2,37) (Tabela 12), consistente com os resultados no subconjunto de imunogenicidade primária em que o critério de superioridade simples (limite inferior do IC 95% bilateral > 1) foi atendido. Além disso, isso atenderia ao critério de “super” superioridade (limite inferior do IC 95% bilateral > 1,5).

Tabela 12. GMR para comparação entre grupos de vacinas – coorte 2 – conjunto expandido completo – participantes sem evidência de infecção até um mês após a primeira vacinação do estudo – população de imunogenicidade avaliável.

Assay	Dose/Sampling Time Point ^a	Vaccine Group (n: Randomized)					
		BNT162b2 OMI (30 µg)		BNT162b2 (30 µg)		BNT162b2 OMI (30 µg)/ BNT162b2 (30 µg)	
		n ^b	GMT ^c (95% CI ^d)	n ^b	GMT ^c (95% CI ^d)	GMR ^d (95% CI ^d)	
SARS-CoV-2 neutralization assay - Omicron BA.1 - NT50 (titer)	1/1 Month	208	2086.7 (1812.7, 2402.0)	228	1063.2 (935.8, 1207.9)	1.96 (1.62, 2.37)	

Abbreviations: GMT = geometric mean titer; GMR = geometric mean ratio; LLOQ = lower limit of quantitation; N-binding = SARS-CoV-2 nucleoprotein-binding; NAAT = nucleic acid amplification test; NT50 = 50% neutralizing titer; SARS-CoV-2 = severe acute respiratory syndrome coronavirus 2.

Note: Full expanded set = Cohort 2 excluding the sentinel group.

Note: Participants who had no serological or virological evidence (prior to the 1-month post-first study vaccination blood sample collection) of past SARS-CoV-2 infection (ie, N-binding antibody [serum] negative at the first study vaccination and the 1-month post-first study vaccination visits, negative NAAT [nasal swab] at the first study vaccination visit, and any unscheduled visit prior to the 1-month post-first study vaccination blood sample collection) and had no medical history of COVID-19 were included in the analysis.

a. Protocol-specified timing for blood sample collection.

b. n = Number of participants with valid and determinate assay results for the specified assay at the given sampling time point.

c. GMTs and 2-sided 95% CIs were calculated by exponentiating the mean logarithm of the titers and the corresponding CIs (based on the Student t distribution). Assay results below the LLOQ were set to 0.5 * LLOQ.

d. GMRs and 2-sided 95% CIs were calculated by exponentiating the mean difference of the logarithms of the titers (BNT162b2 OMI [30 µg] - BNT162b2 [30 µg]) and the corresponding CI (based on the Student t distribution).

- Diferença nas taxas de soroconversão para a variante Ômicron em indivíduos que receberam uma quarta dose de vacina BNT162b2 OMI em comparação àqueles que receberam uma quarta dose de vacina BNT162b2

No conjunto expandido completo de participantes sem evidência prévia de infecção até 1 mês após a vacinação do estudo (Dose 4), a análise *post hoc* da diferença nas proporções de participantes que obtiveram resposta sorológica entre os grupos BNT162b2 OMI e BNT162b2 foi de 21,4% (IC 95% bilateral: 12,0%, 30,4%) (Tabela 13), semelhante aos resultados no subconjunto de imunogenicidade primária, em que o critério de não inferioridade (limite inferior do IC 95% bilateral > -5%) foi alcançado.

Tabela 13. Diferença nas porcentagens de participantes com sororesposta - coorte 2 – conjunto expandido completo – participantes sem evidência de infecção até um mês após a primeira vacinação do estudo – população de imunogenicidade avaliável.

Assay	Dose/Sampling Time Point	Vaccine Group (as Randomized)				Difference	
		BNT162b2 OMI (30 µg)		BNT162b2 (30 µg)			
		N ^a	n ^b (%) (95% CI ^c)	N ^a	n ^b (%) (95% CI ^c)	% ^d	(95% CI ^e)
SARS-CoV-2 neutralization assay - Omicron BA.1 - NT50 (titer)	1/1 Month	206	127 (61.7) (54.6, 68.3)	226	91 (40.3) (33.8, 47.0)	21.4	(12.0, 30.4)

Abbreviations: LLOQ = lower limit of quantitation; N-binding = SARS-CoV-2 nucleoprotein-binding; NAAT = nucleic acid amplification test; NT50 = 50% neutralizing titer; SARS-CoV-2 = severe acute respiratory syndrome coronavirus 2. Note: Seroresponse is defined as achieving a ≥ 4 -fold rise from baseline (before the first dose of study vaccination). If the baseline measurement is below the LLOQ, the postvaccination measure of $\geq 4 \times$ LLOQ is considered seroresponse.

Note: Full expanded set = Cohort 2 excluding the sentinel group.

Note: Participants who had no serological or virological evidence (prior to the 1-month post-first study vaccination blood sample collection) of past SARS-CoV-2 infection (ie, N-binding antibody [serum] negative at the first study vaccination and the 1-month post-first study vaccination visits, negative NAAT [nasal swab] at the first study vaccination visit, and any unscheduled visit prior to the 1-month post-first study vaccination blood sample collection) and had no medical history of COVID-19 were included in the analysis.

a. N = number of participants with valid and determinate assay results for the specified assay at both the prevaccination time point and the given sampling time point. This value is the denominator for the percentage calculations.

b. n = Number of participants with seroresponse for the given assay at the given sampling time point.

c. Exact 2-sided CI based on the Clopper and Pearson method.

d. Difference in proportions, expressed as a percentage (BNT162b2 OMI [30 µg] - BNT162b2 [30 µg]).

e. 2-Sided CI based on the Miettinen and Nurminen method for the difference in proportions, expressed as a percentage.

- GMTs para Variante Ômicron e Cepa de Referência

No conjunto expandido completo de participantes sem evidência prévia de infecção até 1 mês após a vacinação do estudo (Dose 4), para os grupos BNT162b2 OMI e BNT162b2, houve um aumento substancial nos GMTs neutralizantes de 50% para a variante SARS-CoV-2 Ômicron (BA.1) e a cepa de referência, em 1 mês pós-Dose 4, em comparação com a linha de base pré-vacinação (Tabela 14).

Em 1 mês após a Dose 4, para a variante Ômicron, os GMTs foram maiores para o grupo BNT162b2 OMI (2086,7; IC 95% bilateral: 1812,7, 2402,0) do que para o grupo BNT162b2 (1063,2; IC 95% bilateral: 935,8, 1207,9) (Tabela 14).

Para a cepa de referência, os GMTs foram semelhantes para os grupos BNT162b2 OMI e BNT162b2.

Tabela 14. GMT - coorte 2 – conjunto expandido completo – participantes sem evidência de infecção até um mês após a primeira vacinação do estudo – população avaliável de imunogenicidade.

Assay	Dose/Sampling Time Point ^a	Vaccine Group (n: Randomized)			
		BNT162b2 OMI (30 µg)		BNT162b2 (30 µg)	
		n ^b	GMT ^c (95% CI ^c)	n ^b	GMT ^c (95% CI ^c)
SARS-CoV-2 neutralization assay - Omicron BA.1 - NT50 (titer)	1/Prevac	206	374.1 (315.8, 443.2)	226	315.0 (269.0, 368.9)
	1/1 Month	208	2086.7 (1812.7, 2402.0)	228	1063.2 (935.8, 1207.9)
SARS-CoV-2 neutralization assay - reference strain - NT50 (titer)	1/Prevac	205	4430.2 (3852.0, 5095.3)	226	3999.0 (3529.5, 4531.0)
	1/1 Month	207	11997.1 (10553.5, 13638.3)	227	12009.9 (10744.3, 13424.6)

Abbreviations: GMT = geometric mean titer; LLOQ = lower limit of quantitation; N-binding = SARS-CoV-2 nucleoprotein-binding; NAAT = nucleic acid amplification test; NT50 = 50% neutralizing titer; SARS-CoV-2 = severe acute respiratory syndrome coronavirus 2.

Note: Full expanded set = Cohort 2 excluding the sentinel group.

Note: Participants who had no serological or virological evidence (prior to the 1-month post-first study vaccination blood sample collection) of past SARS-CoV-2 infection (ie, N-binding antibody [serum] negative at the first study vaccination and the 1-month post-first study vaccination visits, negative NAAT [nasal swab] at the first study vaccination visit, and any unscheduled visit prior to the 1-month post-first study vaccination blood sample collection) and had no medical history of COVID-19 were included in the analysis.

a. Protocol-specified timing for blood sample collection.

b. n = Number of participants with valid and determinate assay results for the specified assay at the given sampling time point.

c. GMTs and 2-sided 95% CIs were calculated by exponentiating the mean logarithm of the titers and the corresponding CIs (based on the Student t distribution). Assay results below the LLOQ were set to 0.5 × LLOQ.

- GMTs por Análise de Subgrupo:

Os GMTs neutralizantes de 50% de SARS-CoV-2 foram avaliados por subgrupos demográficos e de status de base de SARS-CoV-2, na população de imunogenicidade avaliável de participantes com ou sem evidência prévia de infecção por SARS-CoV-2, até 1 mês após a vacinação do estudo (Dose 4) em toda a população de imunogenicidade disponível. No geral, para os indivíduos vacinados com BNT162b2 OMI e BNT162b2, não houve diferenças clinicamente significativas entre os subgrupos em relação a GMTs de anticorpos neutralizantes para a variante Ômicron e a cepa de referência, exceto para o status inicial de SARS-CoV-2. Para a variante Ômicron e a cepa de referência, para os indivíduos vacinados com BNT162b2 OMI e BNT162b2, os GMTs 1 mês após a Dose 4 foram geralmente mais altos para os participantes que foram positivos na linha de base, e o subconjunto daqueles que foram positivos para NAAT na linha de base que, à luz do período de tempo do estudo, pode ser inferida como uma infecção por Ômicron, em comparação com aqueles que foram negativos na linha de base para SARS-CoV-2. No entanto, também foram observadas diferenças nos GMTs antes da vacinação, o que se reflete na análise de subgrupo de SARS-CoV-2 de linha de base, para os aumentos de dobras da pré-vacinação para 1 mês após a Dose 4 (GMFRs). Como vários subgrupos (por exemplo, faixa etária mais jovem, negros ou afro-americanos, asiáticos, hispânicos/latinos, participantes positivos para SARS-CoV-2 na linha de base ou participantes positivos para NAAT) incluíram um número limitado de participantes, seus resultados devem ser interpretados com cautela.

- GMFRs para variante Ômicron e cepa de referência

No conjunto expandido completo de participantes sem evidência prévia de infecção até 1

mês após a vacinação do estudo (Dose 4), os GMFRs em 1 mês após a Dose 4 para a variante Ômicron foram maiores para o grupo BNT162b2 OMI (5,6; IC 95%: 4,9, 6,4) do que o grupo BNT162b2 (3,4; IC 95%: 3,0, 3,8). Para a cepa de referência, os GMFRs foram semelhantes para os 2 grupos e semelhantes aos GMFRs do grupo BNT162b2 para a variante Ômicron.

- GMFRs por Análise de Subgrupo

GMFRs de títulos de neutralização sérica de SARS-CoV-2 de 50%, desde antes da vacinação até 1 mês após a vacinação do estudo (Dose 4) foram avaliados pelo status inicial de SARS-CoV-2 na população de imunogenicidade avaliável de participantes com ou sem evidência de infecção prévia por SARS-CoV-2, até 1 mês após a vacinação do estudo (Dose 4) em toda a população de imunogenicidade disponível. Em geral, para a variante Ômicron e a cepas de referência, nos indivíduos vacinados com BNT162b2 OMI e BNT162b2, os GMFRs foram geralmente mais altos nos participantes do subgrupo com linha de base positiva por NAAT, em comparação com aqueles para participantes que foram linha de base negativa por NAAT

- GMFRs para variante Ômicron e cepa de referência

Em geral, para a variante Ômicron e a cepas de referência, nos indivíduos vacinados com BNT162b2 OMI e BNT162b2, os GMFRs foram geralmente mais altos nos participantes do subgrupo com linha de base positiva por NAAT, em comparação com aqueles para participantes que foram linha de base negativa por NAAT.

- Taxas de soroconversão para variante Ômicron e cepa de referência

No conjunto expandido completo de participantes sem evidência prévia de infecção até 1 mês após a vacinação do estudo (Dose 4), a proporção de participantes que obtiveram soroconversão em títulos neutralizantes de SARS-CoV-2 50% em 1 mês após a Dose 4 para a variante Ômicron foi de 61,7% (IC 95% bilateral: 54,6%, 68,3%) para o grupo BNT162b2 OMI e 40,3% (IC 95% bilateral: 33,8%, 47,0%) para o grupo BNT162b2. Para a cepa de referência, as taxas de soroconversão foram semelhantes para os grupos BNT162b2 OMI e BNT162b2 e geralmente modestas (27,0%, 33,8%, respectivamente), provavelmente refletindo que os participantes receberam a terceira dose de BNT162b2 apenas aproximadamente 4 meses antes da Dose 4.

- Taxas de soroconversão por análise de subgrupo:

As taxas de soroconversão foram avaliadas por subgrupos demográficos e de status inicial de SARS-CoV-2 na população de imunogenicidade avaliável de participantes com ou sem evidência prévia de infecção por SARS-CoV-2 até 1 mês após a vacinação do primeiro estudo (Dose 4) e todos- população de imunogenicidade disponível. No geral, para os receptores BNT162b2 OMI e BNT162b2, não houve diferenças clinicamente significativas entre os subgrupos para taxas de soroconversão, para a variante Ômicron e cepa de referência, exceto para o status inicial de SARSCoV-2. Para a variante Ômicron e a cepa de referência, para os receptores BNT162b2 OMI e BNT162b2, as taxas de soroconversão em 1 mês após a Dose 4 foram geralmente maiores para os participantes que eram NAAT positivos na linha de base em comparação com aqueles que eram positivos ou negativos na linha de base. No entanto, vários subgrupos incluíram um número limitado de participantes (por exemplo, faixa etária mais jovem, participantes negros ou afro-americanos, asiáticos, hispânicos/latinos, positivos para SARS-CoV-2 na linha de base ou positivos para NAAT), e seus resultados devem ser interpretados com cautela.

- Imunogenicidade do Grupo Sentinela - Cepa de Referência e Variantes de Preocupação

Um subconjunto de 60 participantes foi selecionado em ambos os grupos para servir como

grupo sentinela para uma avaliação separada de imunogenicidade para o objetivo exploratório, que usou o ensaio FFRNT não validado.

Os participantes do grupo sentinela não contribuíram para a avaliação dos objetivos de imunogenicidade primária e secundária, que utilizou um ensaio validado de neutralização de SARS-CoV-2.

Em relação aos GMTs para cepas de referência e variantes Ômicron e Delta em participantes do grupo sentinela sem evidência prévia de infecção até 1 mês após a vacinação do estudo (Dose 4), dos grupos vacinados com BNT162b2 OMI e BNT162b2, houve um aumento substancial nos GMTs de títulos de anticorpos neutralizantes 50% SARS-CoV-2 para a cepa de referência e variantes Ômicron (BA.1) e Delta 1 mês após a Dose 4, em comparação com a linha de base pré-vacinação.

Em 1 mês após a Dose 4, os GMTs para os grupos BNT162b2 OMI e BNT162b2 foram os seguintes, respectivamente:

- Ômicron: 560,8 (IC de 95% bilateral: 301,1, 1044,7) vs 310,9 (IC de 95% nos dois lados: 228,5, 423,0);
- Referência: 1301,3 (IC de 95% nos dois lados: 811,8, 2086,0) vs 1298,6 (IC de 95% bilateral: 980,2, 1720,4);
- Delta: 1259,0 (IC de 95% bilateral: 745,3, 2127,0) vs 1208,2 (IC de 95% nos dois lados: 868,1, 1681,4).

- GMFRs para Cepa de Referência e Variantes Ômicron e Delta

Nos participantes do grupo sentinela sem evidência prévia de infecção até 1 mês após a vacinação do estudo (Dose 4), o GMFR da Dose 4 em 1 mês após a vacinação foi maior para o grupo BNT162b2 OMI do que o grupo BNT162b2 para a variante Ômicron: 8,1 (IC 95% bilateral: 5,4, 12,2) vs 3,6 (IC 95% bilateral: 2,8, 4,7).

Os GMFRs foram semelhantes para os grupos BNT162b2 OMI e BNT162b2 para a cepa de referência e a variante Delta, que foram semelhantes ao GMFR para o grupo BNT162b2 para a variante Ômicron.

- Taxas de soroconversão para a cepa de referência e variantes Ômicron e Delta

Para os participantes do grupo sentinela sem evidência prévia de infecção até 1 mês após a vacinação do estudo (Dose 4), a proporção de participantes que obtiveram soroconversão em títulos de neutralização de 50% para SARS-CoV-2 em 1 mês após a Dose 4 foi maior para a variante Ômicron no grupo vacinado com BNT162b2 OMI: 85,7% (IC de 95% de 2 lados: 63,7, 97,0).

A proporção de participantes que obtiveram resposta sorológica em 1 mês após a Dose 4 foi ligeiramente maior para a variante Ômicron para o grupo BNT162b2 (62,5% [IC 95% bilateral: 40,6%, 81,2%]) do que para a variante Delta e a cepa de referência para qualquer grupo de vacina (intervalo: 45,8% a 52,4%)

Vigilância e sequenciamento de cepas de casos de COVID-19

Se, a qualquer momento, um participante desenvolvesse doença respiratória aguda, para os fins do estudo, ele era considerado como potencialmente portador da doença COVID-19. De acordo com o protocolo, as avaliações para COVID-19 incluíram coleta de swab nasal (turbinato médio), que foi testado em um laboratório central, usando um teste validado de reação em cadeia da polimerase com transcrição reversa (RT-PCR), ou outro teste baseado em amplificação de ácido nucleico equivalente (ou seja, NAAT) para detectar SARS-CoV-2. Além disso, foram avaliados as informações clínicas e os resultados dos testes de padrão de atendimento locais. O resultado NAAT do laboratório central foi usado para a definição do caso, a menos que nenhum resultado estivesse disponível no laboratório central, caso em que um resultado NAAT local poderia ser usado se fosse obtido usando 1 dos 3 ensaios especificados pelo protocolo. As definições especificadas pelo protocolo de casos

relacionados ao SARS-CoV-2 e casos graves relacionados ao SARS-CoV-2 (de acordo com as definições do CDC e FDA) foram consideradas (para ambos, a data de início do caso foi a data em que os sintomas foram experimentados pela primeira vez pelo participante; se novos sintomas foram relatados dentro de 4 dias após a resolução de todos os sintomas anteriores, eles foram considerados como parte de uma única doença). Os casos de COVID-19 e o sequenciamento de cepas de casos de COVID-19 foram fornecidos desde a primeira vacinação do estudo (Dose 4) até a data de corte dos dados, o que representa até pelo menos 1 mês de acompanhamento após a Dose 4.

4 AVALIAÇÃO BENEFÍCIO-RISCO

4.1 Contextualização da doença e epidemiologia

A COVID-19 é causada pelo SARS-CoV-2, um vírus zoonótico que emergiu como patógeno humano na China e se espalhou rapidamente pelo mundo por meio de transmissão entre pessoas. O quadro mais comum da COVID-19 é de tosse e febre, podendo haver alterações nas radiografias de tórax com a aparência nos pulmões de opacidades em vidro fosco, ou sombras irregulares. No entanto, muitos pacientes não apresentam febre ou alterações radiográficas e as infecções podem ser assintomáticas, o que é relevante para o controle da transmissão. Em pacientes sintomáticos, a progressão da doença pode levar à síndrome de angústia respiratória aguda, o que exige hospitalização, ventilação mecânica, podendo progredir a uma subsequente falência múltipla de órgãos e morte.

No momento dessa avaliação a pandemia COVID-19 continua sendo um significativo desafio para a saúde pública, para o qual uma vacina profilática, incluindo uma dosagem de reforço, é uma mitigação necessária e crítica em todos os grupos etários.

Situação epidemiológica atual do vírus SARS-CoV-2 no Brasil – Variantes

Desde o início da pandemia o vírus SARS-CoV-2 tem evoluído, produzindo diversas variantes.

Conforme observado em outros países do mundo, o Brasil também está vivenciando a circulação de diferentes variantes de preocupação (VOC, do inglês *variants of concern*) para o SARS-CoV-2, cujos impactos clínicos e capacidade de evasão imunológica apresentam diferentes graus.^{2,3}

Globalmente, de janeiro de 2022 a agosto de 2022, a VOC mais frequentemente detectada foi a Ômicron, representando 99,3% das sequências identificadas no GISAID de 15 de julho de 2022 a 15 de agosto de 2022.⁴

A Ômicron é a VOC antígenicamente mais distinta do vírus original e possui o mais alto grau de evasão imunológica para as vacinas atuais contra a COVID-19. Recentemente, observou-se o surgimento de subvariantes da Ômicron, principalmente BA.2, BA.4, BA.5, com aumento de sua prevalência, disseminação global e substituição das linhagens descendentes dominantes anteriores BA.1 e BA.1.1, principalmente devido à sua maior transmissibilidade intrínseca e capacidade de evasão imune.^{4,6} A possibilidade de o surgimento de uma variante causar aumento no número de casos, internações e óbitos em um país depende de vários fatores, como o nível de imunidade da população após a infecção por SARS-CoV-2, vacinação ou ambas, e o rigor das medidas e políticas sociais e de saúde pública em vigor.⁵

De acordo com o Ministério da Saúde do Brasil, entre 03 de janeiro de 2021 e 30 de julho de 2022, 107.925 casos causados por VOCs e suas subvariantes foram notificados. Dos novos casos nas últimas 4 semanas epidemiológicas, 5.334 (98,91%) foram de VOC Ômicron e 55 (1,02%) de VOC Delta. Além disso, dados recentes e atualizados do GISAID indicam que a variante BA.4 já foi identificada em todas as 27 Unidades Federais do Brasil

e a variante BA.5 na maioria das UFs. Em seu último relatório em setembro de 2022, as subvariantes BA.4 e BA.5 representavam mais de 80% dos casos identificados como causados pela Ômicron (Figura 3).^{1,7}

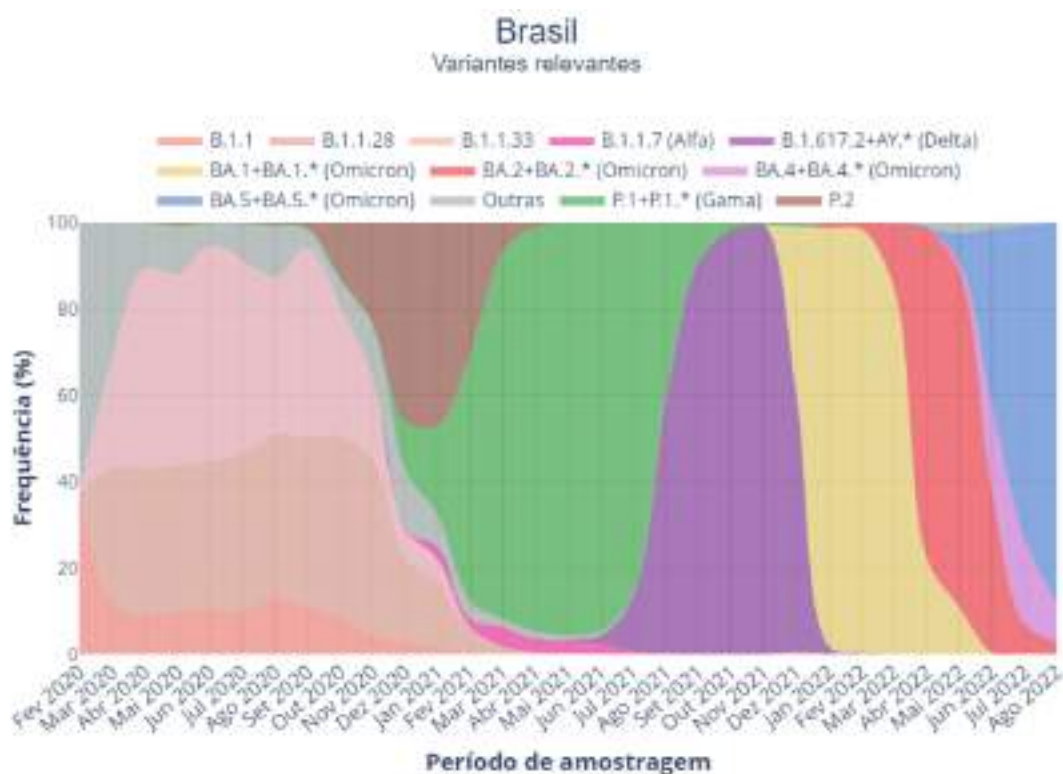


Figura 3. Proporção de Variantes de Preocupação avaliadas pelo Dashboard FioCruz no Brasil, por mês. Brasil, fevereiro de 2020 até agosto de 2022.

À medida que a linhagem Ômicron do SARS-CoV-2 continua a evoluir, são produzidas sucessivamente subvariantes que não são apenas mais transmissíveis, mas também mais evasivas aos anticorpos. Mesmo entre as subvariantes de Ômicron, a resposta imune parece ter particularidades, por exemplo, a infecção durante a onda BA.1 não parece oferecer proteção efetiva contra BA.4 e BA.5, assim como indivíduos não vacinados pós infecção por Ômicron BA.1 provavelmente terão proteção cruzada ruim contra variantes anteriores do SARS-CoV-2.^{8,9}

Embora a proteção fornecida pelas atuais vacinas de mRNA do tipo selvagem contra a infecção relacionada à Ômicron pareça ser menor e de duração mais curta, em comparação com as variantes anteriores, evidências do mundo real indicam que a vacinação deve ser administrada mesmo em áreas com alta prevalência de Ômicron.^{12,13} Indivíduos previamente vacinados e expostos à Ômicron BA.1, por exemplo, apresentaram ampla resposta imune contra outras variantes, e também contra BA.4 e BA.5, quando comparados a indivíduos apenas infectados, o que poderia indicar a importância de adicionar um componente Ômicron nas vacinas atuais com o objetivo de ampliar a proteção.⁸

Situação de aprovação internacional da vacina

O Comitê de Medicamentos Humanos (CHMP) da Agência Europeia de Medicamentos (EMA) recomendou a autorização da vacina Comirnaty® Bivalente BA.1 (Original + Ômicron B.1.1.529) em 1º de setembro de 2022.

A Agência Reguladora de Medicamentos e Produtos para a Saúde do Reino Unido (MHRA) aprovou a vacina Comirnaty Bivalente BA.1 em 3 de setembro de 2022.

A FDA aprovou apenas a vacina Vacina Pfizer-BioNTech COVID-19, Bivalente (Original e Ômicron BA.4/BA.5) em 31 de agosto de 2022.

4.2 Benefícios demonstrados

Os dados clínicos apresentados para embasamento da solicitação da aprovação da AUE da vacina Comirnaty bivalente BA.1 foram dados de dados de segurança e imunogenicidade do Subestudo E, C4591031 de Fase 3, que avaliou a segurança e resposta imunológica de uma segunda dose de reforço (quarta dose) em participantes com mais de 55 anos de idade que tinham recebido anteriormente a imunização primária (duas doses) e uma dose de reforço (terceira dose) da vacina Comirnaty monovalente já aprovada pela Anvisa.

Imunogenicidade - indução de maior resposta contra a variante Ômicron BA.1 e manutenção de resposta contra a variante ancestral em relação à vacina Comirnaty original monovalente.

Os resultados disponíveis do estudo C4591031 demonstraram que os indivíduos que receberam a vacina bivalente Comirnaty ((Original e Ômicron BA.1) como reforço, tiveram maior resposta imunológica quanto à neutralização da variante Ômicron BA.1 e manutenção dos títulos de neutralização para a cepa de referência e outras variantes.

A vacina bivalente Comirnaty BA.1 atendeu ao critério de superioridade simples para GMR (razão de média geométrica de títulos) e critério de não inferioridade para a sororesposta para Ômicron BA.1 em relação à vacina Comirnaty monovalente. Além disso, foi demonstrada a manutenção de títulos de neutralização robustos para variante de referência e variante Delta. A não inferioridade em relação à vacina Comirnaty para a cepa de referência foi atendida com o limite inferior do IC 95% bilateral para a GMR superior a 0,67 (critério de 1,5 vezes). Esses resultados de imunogenicidade sugerem que uma eficácia mais alta da vacina e a duração mais longa da proteção poderão ser alcançadas com a vacinação com a vacina bivalente Comirnaty ((Original e Ômicron BA.1) quando utilizada como reforço contra a COVID-19 causada pela variante Ômicron.

Dados de imunogenicidade de suporte

Os dados de imunogenicidade de suporte do C4591031 Subestudo D demonstraram uma resposta imune robusta para a vacina monovalente modificada com Ômicron (30 µg BNT162b2 OMI) em participantes vacinados anteriormente com a vacina Comirnaty (original) com idades entre 18 e 55 anos. A BNT162b2 monovalente OMI 30 µg atendeu aos critérios pré-especificados para superioridade simples em relação ao GMR e não inferioridade em relação à taxa de sororesposta quando comparado com a vacina Comirnaty (original) administrada como uma quarta dose.

Efetividade da vacina Comirnaty como imunização primária e dose de reforço

Para a avaliação de benefício-risco foram considerados também os dados anteriormente avaliados pela Anvisa para aprovação do registro da vacina Comirnaty (original, monovalente) com indicação para imunização primária e dose de reforço, e de estudos de efetividade e de segurança obtidos de avaliações pós-autorização de uso.

A evidência clínica disponível da efetividade da vacina Comirnaty (BNT162b2) em um período pré-Ômicron mostra indução de respostas imunes robustas com perfil de segurança aceitável associado à série primária de duas doses, com base nos dados de pelo menos 2 meses após a Dose 2. Essa eficácia observada da vacina e a responsividade imune começam a declinar a partir de 6 meses após a Dose 2. Uma dose de reforço de BNT162b2, no mesmo nível de dose, restaurou a eficácia da vacina para > 95% por um tempo de acompanhamento mediano de 2,5 meses após o reforço, bom base em uma vigilância cega de COVID-19 controlada por placebo no Estudo Fase 3 C4591031.

Dados do mundo real mostraram que, após a dose de reforço inicial de BNT162b2, na

presença da variante Ômicron atualmente predominante, a efetividade da vacina contra a COVID-19 sintomática é mais baixa e desaparece mais rapidamente após a Dose 3, em comparação com variantes prévias.⁹ Isso ressalta a necessidade e o benefício potencial de um reforço adicional, particularmente direcionado à variante Ômicron.

Estudos do mundo real também mostraram que quatro doses de BNT162b2 (em relação a apenas três doses) melhora a proteção contra a variante Ômicron em um espectro de desfechos da COVID-19, incluindo infecção, doença sintomática, doença grave, hospitalização e mortalidade.^{11,12}

4.3 Incertezas sobre benefícios

Imunogenicidade em participantes de outras faixas etárias

A avaliação de imunogenicidade da vacina bivalente Comirnaty BA.1 foi avaliada em indivíduos com mais de 55 anos de idade. A magnitude da resposta imune induzida em indivíduos de outras faixas etárias não é conhecida, apesar de ser esperado indução de respostas imunes mais robustas em indivíduos mais jovens que 55 anos.

Um aumento de resposta imune em outras faixas etárias, de 12 anos a 55 anos, induzida pela vacina bivalente Comirnaty BA.1, pode ser inferido a partir do conhecimento já existente sobre i) a resposta imune em ensaios em modelos animais; e ii) a resposta imune induzida pela vacina Comirnaty (original, monovalente) em adolescentes e adultos, associados às similaridades de processo de fabricação e formulação entre a vacina bivalente Comirnaty BA.1 e a vacina Comirnaty (original, monovalente).

Imunogenicidade em relação a outras variantes Ômicron

Dados preliminares do estudo C4591031 Subestudo E, sobre a resposta imune induzida pela vacina bivalente Comirnaty BA.1 analisou a imunogenicidade (GMT e sororesposta) das vacinas testadas, isto é, as monovalentes BNT162b2 30 e 60 µg e BNT162b2 OMI 30 e 60 µg e as bivalentes BNT162b2 15 µg + BNT162b2 OMI 15 µg (bivalente Comirnaty BA.1) e a BNT162b2 30 µg + BNT162b2 OMI 30 µg contra as sublinhagens da VOC Ômicron (BA.1, BA.2, BA.2.12.1, e BA.4/BA.5) e demonstraram que a cepa variante Ômicron BA.4/BA.5 foi a variante menos efetivamente neutralizada, entre todos os grupos de vacinas testadas. Entretanto, os títulos foram ligeiramente superiores nos grupos de vacinas modificadas por Ômicron, em comparação com a vacina original (Comirnaty).

Eficácia

A eficácia da vacina bivalente Comirnaty BA.1 utilizada como dose de reforço homólogo e heterólogo para a proteção contra a COVID-19 não é conhecida.

No entanto, os resultados de imunogenicidade apresentados sugerem que uma eficácia mais alta da vacina e a duração mais longa da proteção devem ser alcançadas com a vacinação com a vacina bivalente Comirnaty ((Original e Ômicron BA.1) em relação à vacina Comirnaty (original, monovalente) quando utilizada como reforço contra a COVID-19 causada pelas subvariantes Ômicron.

Adicionalmente, dados de vida real e da literatura científica em geral, que mostram boa efetividade e bom perfil de segurança da vacina original Comirnaty (monovalente) quando utilizada como reforço heterólogo também permitem deduzir por um perfil melhor de eficácia e perfil similar de segurança com o uso da vacina bivalente Comirnaty (Original e Ômicron BA.1) como reforço heterólogo, em relação ao uso da vacina Comirnaty (original, monovalente) como reforço heterólogo.

Duração da proteção

A duração da proteção contra COVID-19 conferida pela vacina bivalente Comirnaty BA.1 utilizada como reforço não é conhecida.

4.4 Riscos conhecidos

A base de dados de segurança é referente aos dados obtidos da avaliação de 305 participantes > 55 anos que receberam a vacina candidata Bivalente BA.1 durante o Subestudo E, C4591031.

A reatogenicidade foi majoritariamente leve a moderada e de curta duração.

As reações adversas (RAs) locais e sistêmicas solicitadas foram em sua maioria de gravidade leve a moderada, geralmente de curta duração. As reações adversas solicitadas mais comuns após a administração da vacina Bivalente BA.1 como segunda dose de reforço foram dor no local da injeção (58,1%), fadiga (49,2%), dor de cabeça (33,6%), dor muscular (22,3%), calafrios (13,0%), dor nas articulações (11,3%), vermelhidão no local da injeção (7,0%), inchaço no local da injeção (6,6%) e febre (5,0%). Os relatos de EAs não solicitados foram consistentes com os eventos de reatogenicidade.

Não foram relatados SAEs relacionados, desistências devido a EAs, miocardite/pericardite, anafilaxia ou mortes entre os participantes da população de segurança.

Houve poucos EAs de interesse clínico relatados em todos os grupos de vacinas. A linfadenopatia foi identificada como uma reação adversa, causalmente associada à vacina e foi observada durante a série primária de duas doses, em todas as faixas etárias nestes estudos. Esses eventos são tipicamente leves e autolimitados. A incidência de linfadenopatia na coorte expandida do Subestudo E (participantes > 55 anos de idade) foi \leq 1,0% (intervalo: 0 a 1,0%) em geral nos grupos de vacinas e 0,3% em grupo de BNT162b2 + BNT162b2 OMI bivalente 30 µg. Nenhum caso de anafilaxia, miocardite/pericardite, apendicite ou paralisia de Bell foi relatado em qualquer grupo, ao longo de pelo menos 1 mês de acompanhamento, após a vacinação em indivíduos maiores de 55 anos de idade.

Apesar de os dados clínicos de segurança obtidos com a vacina bivalente Comirnaty BA.1 serem ainda pouco robustos, espera-se que o perfil de segurança da vacina seja comparável ao da vacina Comirnaty (Comirnaty monovalente, original) já aprovada, para a qual uma grande quantidade de dados de segurança, de estudos clínicos e de mundo real, está disponível. A extrapolação quanto ao perfil de segurança pode ser feita, devido à semelhança de composição e de produção entre as vacinas (mesma plataforma, com mesmo processo de fabricação e manutenção da quantidade de mRNA e da formulação).

Miocardite e anafilaxia

Anafilaxia, miocardite e pericardite são preocupações de segurança existentes, identificadas anteriormente para a vacina Comirnaty (monovalente original) e estão descritas na bula da vacina proposta Comirnaty bivalente BA.1.

Existe um risco aumentado de miocardite e pericardite após a vacinação com Comirnaty. Essas condições podem se desenvolver em apenas alguns dias após a vacinação e ocorreram principalmente em 14 dias. Têm sido observados mais frequentemente após a segunda vacinação e em homens mais jovens.

O risco de miocardite após uma terceira ou quarta dose de reforço de Comirnaty e Comirnaty Bivalente BA.1 ainda não foi caracterizado.

4.5 Incertezas sobre riscos

Os dados de avaliação de segurança obtidos do estudo C4591031 são referentes a um período curto de acompanhamento, com mediana do tempo de acompanhamento após a primeira vacinação em estudo (Dose 4) de 1,4 mês (faixa de variação: 1,0 a 1,7 mês).

Doença COVID-19 aumentada associada à vacina

O risco de indivíduos vacinados com doses de reforço com a vacina Comirnaty Bivalente BA.1 terem doença COVID-19 agravada associada à vacina não foi caracterizado. No entanto, tal risco não foi identificado para a vacina Comirnaty original, e espera-se que a

vacina bivalente tenha o mesmo perfil.

Reações adversas raras

Podem ocorrer reações adversas raras em indivíduos vacinados com doses de reforço com Comirnaty Bivalente BA.1, que ainda não foram demonstradas nas avaliações de segurança disponíveis até o momento. Porém, é esperado que o perfil de segurança referente a reações adversas raras seja similar ao perfil da vacina Comirnaty (original, monovalente) já aprovada.

Perfil de segurança em médio e longo prazo

O perfil de segurança em longo prazo, associado à vacinação de reforço com Comirnaty Bivalente BA.1 ainda não é conhecido. Porém, é esperado que o perfil de segurança em longo prazo seja similar ao perfil da vacina Comirnaty (original, monovalente) já aprovada.

4.6 Conclusão Benefício/Risco

A vacina Comirnaty Bivalente BA.1 foi desenvolvida com o objetivo de melhorar a proteção conferida pelas doses de reforço da vacina COVID-19 contra a variante atualmente circulante do vírus SARS-CoV-2, Ômicron, resultando em um melhor benefício/risco em comparação com a vacina Comirnaty monovalente atualmente aprovada pela Anvisa e em uso no Brasil.

A empresa Pfizer solicitou a Aprovação de Uso Emergencial em 30/09/2022 para a vacina Comirnaty Bivalente BA.4/BA.5, uma vez que essa versão da vacina atualizada BA.4/BA.5 apresenta resposta imunológica mais robusta em relação às variantes BA.4 e BA.5.

A situação epidemiológica recente no Brasil mostra predomínio da circulação das subvariantes Ômicron BA.4 e BA.5, e o uso da vacina bivalente da Pfizer com componente Ômicron BA.4/BA.5 teria potencial para oferecer a melhor proteção contra as variantes circulantes atuais em relação à vacina Comirnaty Bivalente BA.1.

Apesar de ser esperado que a vacina bivalente da Pfizer com componente Ômicron BA.4/BA.5 ofereça melhor proteção em relação à vacina Comirnaty Bivalente BA.1 contra as subvariantes Ômicron BA.4 e BA.5, os dados apresentados evidenciam que a vacina bivalente BA.1 poderá oferecer melhor proteção contra essas variantes do que a vacina original monovalente atualmente aprovada, Comirnaty.

Em conjunto, os dados de imunogenicidade disponíveis apoiam um benefício positivo para uma administração de reforço (quarta dose) com a vacina modificada com Ômicron, Comirnaty Bivalente BA.1, que deverá resultar em aumento da proteção e da duração da proteção contra a Ômicron. O perfil de eficácia/efetividade já conhecidos da vacina Comirnaty monovalente atualmente aprovada pela Anvisa permite determinar que a vacina Comirnaty Bivalente BA.1 deverá ser eficaz como dose de reforço em indivíduos com idade igual ou superior a 12 anos quando administrada pelo menos 3 meses após a conclusão da vacinação primária, ou da administração da última dose de reforço, com qualquer vacina COVID-19 aprovada pela Anvisa.

Além disso, a eficácia de mundo real contra COVID-19 sintomático de duas e três doses de BNT162b2 e a duração da proteção pós-dose 2 mostraram ser semelhantes entre adolescentes de 12 a 15 anos de idade e adultos ≥ 18 anos de idade durante a predominância da variante Ômicron.^{13,14}

O perfil de segurança e tolerabilidade da vacina Comirnaty Bivalente BA.1, até 1 mês após a vacinação do estudo (até a data de corte de dados) foi aceitável e consistente com o perfil de segurança conhecido da vacina Comirnaty atualmente aprovada. Os dados de segurança provenientes de estudos com a Comirnaty Bivalente BA.1 ainda são preliminares, porém o conhecimento sobre o perfil de segurança, obtidos dos estudos clínicos conduzidos com a vacina, e a revisão de dados de segurança pós-autorização de uso comercial continuam a

confirmar a avaliação de benefício/risco geral favorável da vacina Cominarty.

A revisão dos dados de segurança pós-autorização de forma contínua confirma, até o momento, a avaliação inicial de risco/benefício geral favorável da vacina Cominarty.

Para dirimir as incertezas existentes, o desenvolvedor continuará conduzindo estudos clínicos para obter dados mais robustos sobre imunogenicidade e segurança da vacina bivalente.

Assim é possível concluir, com base na totalidade das evidências científicas disponíveis, que os benefícios conhecidos e potenciais da vacina Comirnaty Bivalente BA.1 superam os riscos conhecidos e potenciais da vacina para a prevenção de COVID -19 em indivíduos com 12 anos de idade ou mais, quando administrada pelo menos 3 meses após a conclusão da vacinação primária ou recebimento da dose de reforço mais recente, com qualquer vacina COVID-19 monovalente autorizada ou aprovada pela Anvisa.

Referências

- 1 Wiersinga WJ, Rhodes A, Cheng AC, et al. Pathophysiology, transmission, diagnosis, and treatment of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). JAMA 2020; [ePub]doi:10.1001/jama.2020.12839
- 2 Coronavirus disease (COVID-19): Variants of SARS-COV-2. Available at: [https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/question-and-answers-hub/q-a-detail/coronavirus-disease-\(covid-19\)-variants-of-sars-cov-2](https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/question-and-answers-hub/q-a-detail/coronavirus-disease-(covid-19)-variants-of-sars-cov-2). Acessado em Setembro 2022.
- 3 Interim statement on decision-making considerations for the use of variant updated COVID-19 vaccines. Available at: <https://www.who.int/news/item/17-06-2022-interim-statement-on-decision-making-considerations-for-the-use-of-variant-updated-covid-19-vaccines>. Atualizado em 17 de junho de 2022. Acessado em Setembro 2022.
- 4 Weekly epidemiological update on COVID-19 - 17 August 2022. Disponível em: <https://www.who.int/publications/m/item/weekly-epidemiological-update-on-covid-19-17-august-2022>. Edition 105. Updated on 17 August 2022. Accessed in September 2022.
- 5 Wang Q, Guo Y, Iketani S, et al. Antibody evasion by SARS-CoV-2 Ómicron subvariants BA.2.12.1, BA.4 and BA.5. Nature. 2022;608(7923):603-8.
- 6 FIOCRUZ. Dashboard Genomahcov. Available at: <https://www.genomahcov.fiocruz.br/dashboard-pt/> Acessado em Setembro de 2022.
- 7 Khan K, Karim F, Cele S, et al. Ómicron infection enhances Delta antibody immunity in vaccinated persons. Nature 607(7918) (2022):356-9.
- 8 Qu P, Faraone J, Evans JP, et al. Neutralization of the SARS-CoV-2 Ómicron BA.4/5 and BA.2.12.1 Subvariants. N Engl J Med. 2022;386(26):2526-8.
- 9 Ferdinands JM, Rao S, Dixon BE, et al. Waning 2-Dose and 3-Dose Effectiveness of mRNA Vaccines Against COVID-19-Associated Emergency Department and Urgent Care Encounters and Hospitalizations Among Adults During Periods of Delta and Ómicron Variant Predominance - VISION Network, 10 States, August 2021-January 2022. MMWR Morb Mortal Wkly Rep. 2022;71(7):255-63.
- 10 UK Health Security Agency. COVID-19 vaccine surveillance report: Week 27. 2022. July 7, 2022. Available at: https://assets.publishing.service.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/1088974/Vaccine-surveillance-report-week-27.pdf. Acessado em Setembro de 2022.

11 Arbel R, Sergienko R, Friger M, et al. Hammerman A. Effectiveness of a second BNT162b2 booster vaccine against hospitalization and death from COVID-19 in adults aged over 60 years. Nat Med. 2022 Apr 25. doi: 10.1038/s41591-022-01832-0. Epub ahead of print. PMID: 35468276.

12 Bar-On YM, Goldberg Y, Mandel M, et al. Protection by a Fourth Dose of BNT162b2 against Ômicron in Israel. N Engl J Med. 2022 May 5;386(18):1712-1720. doi:10.1056/NEJMoa2201570. Epub 2022 Apr 5. PMID: 35381126; PMCID: PMC9006780.

13 Fleming-Dutra KE, Britton A, Shang N, et al. Association of Prior BNT162b2 COVID-19 Vaccination With Symptomatic SARS-CoV-2 Infection in Children and Adolescents During Ômicron Predominance. JAMA. 2022 Jun 14;327(22):2210-2219. doi: 10.1001/jama.2022.7493. PMID: 35560036; PMCID: PMC9107063.

14 Accorsi EK, Britton A, Fleming-Dutra KE, et al. Association Between 3 Doses of mRNA COVID-19 Vaccine and Symptomatic Infection Caused by the SARS-CoV-2 Ômicron and Delta Variants. JAMA. 2022. 15;327(7):639-51.

5 TERMO DE COMPROMISSO

Conforme previsão dada pela RDC n° 475/2021, a aprovação de uso emergencial da vacina Comirnaty bivalente BA.1 foi concedido mediante aprovação de termo de compromisso, o qual é detalhado abaixo.

Ordem de Realização	Descrição do item	Data de cumprimento do item para a Anvisa	Data para conclusão da análise pela Anvisa
1°	Apresentar dados adicionais de segurança e de imunogenicidade, obtidos em análises interinas do Subestudo E do Estudo C4591031 de Fase 3	31/12/2022	até 60 dias após o recebimento da documentação
2°	Apresentar dados adicionais de segurança e de imunogenicidade, obtidos em análises finais do Subestudo E do Estudo C4591031 de Fase 3	31/07/2023	até 60 dias após o recebimento da documentação

6 PUBLICAÇÃO DA DECISÃO

A Diretoria Colegiada (DICOL) da Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa) concedeu autorização temporária de uso emergencial, em caráter experimental, da vacina covid-19 bivalente (Original + Ômicron BA.1) – Comirnaty Bivalente BA.1 em reunião da Diretoria Colegiada ocorrida no dia 22 de novembro de 2022.

Este parecer foi baseado nas informações submetidas e aprovadas no pedido de uso emergencial pela Anvisa.