



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.4/BA.5**

Processo: 25351.415231/2022-89

Interessado: Pfizer Brasil Ltda.

Vacina: vacina covid-19 bivalente (Original + Ômicron BA.4/BA.5) – Comirnaty Bivalente
BA.4/BA.5

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	4
2.1	Introdução.....	4
2.2	Substância ativa	4
2.2.1	Processo de Fabricação.....	4
2.2.2	Impurezas.....	5
2.2.3	Controle de Qualidade	5
2.2.4	Embalagem	5
2.2.5	Estabilidade.....	5
2.3	Produto Terminado	5
2.3.1	Desenvolvimento Farmacêutico	6
2.3.2	Fabricação.....	6
2.3.3	Controle de Qualidade	6
2.3.4	Caracterização de impurezas	7
2.3.5	Embalagem	7
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
4	AValiação BENEFÍCIO-RISCO.....	19
4.1	Contextualização da doença e epidemiologia.....	19
4.2	Situação de aprovação internacional da vacina	21
4.3	Benefício clínico.....	21
4.4	Incertezas sobre benefícios	24
4.5	Perfil de segurança e riscos conhecidos.....	24
4.6	Incertezas sobre riscos	26
4.7	Conclusão Benefício/Risco.....	26
5	TERMO DE COMPROMISSO.....	29
6	PUBLICAÇÃO DA DECISÃO	29

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.4/BA.5 (cepa Wuhan-Hu-1 original + cepa Ômicron BA.4/BA.5) 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.4/BA.5).

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

Apresentações aprovadas para uso emergencial:

- 1,0×10¹¹ VP/mL, SUS INJ CT 10 FA VD INC X 2,25ML
- 1,0×10¹¹ VP/mL, SUS INJ CT 195 FA VD INC X 2,25ML

1.2 *Informações gerais do medicamento*

Indicação terapêutica aprovada

Comirnaty Bivalente BA.4/BA.5 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.4/BA.5 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.4/BA.5 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-RNA codificando a proteína Spike do vírus SARS-CoV-2 (fermentação e purificação) e (cepas original tozinameran e BA.1.1.529 riltazinameran)
BioNTech Manufacturing Marburg GmbH Emil-von-Behring-Straße 76 35401 Marburg Alemanha	Fabricação da substância ativa	CBPF publicado por meio da Resolução nº3242/ANVISA de 03/10/2022 para Insumos farmacêuticos ativos biológicos: RNA codificando a proteína Spike do vírus SARS-CoV-2 (fermentação e purificação) e (cepas original tozinameran e BA.1.1.529 riltazinameran)
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: RNA codificando a proteína Spike do vírus SARS-CoV-2 (cepas original tozinameran e BA.1.1.529 riltazinameran)
Pfizer Manufacturing Belgium NV Rijksweg 12 Puurs, 2870 Bélgica	Fabricação de LNPs e formulação do medicamento a granel	CBPF publicado por meio da Resolução nº 4148/ANVISA de 08/11/2021 para Suspensões Parenterais de Pequeno Volume com Preparação Asséptica
BioNTech Manufacturing Marburg GmbH Emil-von-Behring-Straße 76 35401 Marburg Alemanha	Produção do LNP e formulação do bulk do produto terminado	CBPF publicado por meio da Resolução nº1614/ANVISA de 22/04/2021 para Produtos estéreis: Suspensões com Preparação Asséptica (formulação)
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
mibe GmbH Arzneimittel Münchener Straße 15	Envase e embalagem	CBPF publicado por meio da Resolução nº2292/ANVISA de 14/06/2021 para

06796 Brehna Alemanha		Produtos Estéreis: Suspensões Parenterais de Pequeno Volume com Preparação Asséptica
Allergopharma GmbH & Co. KG Hermann-Körner-strasse 52 und 54, Klaus-Groth-strasse 5a, Borsigstrasse 12, Reinbek, 21465 Alemanha	Produção de LNP e formulação do produto a granel	CBPF publicado por meio da Resolução-RE Nº 2.629, de 15 de agosto de 2022 para Produtos estéreis (Granel): Suspensões Parenterais de Pequeno Volume com Preparação Asséptica

2 DADOS DE TECNOLOGIA FARMACÊUTICA

2.1 Introdução

Comirnaty Bivalente BA.4/BA.5 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.4/BA.5 é uma suspensão injetável multidose, 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 peptídeo intrínseco (sec) é parte de uma estrutura de leitura aberta, sendo traduzido como um peptídeo N-terminal. O RNA não contém uridina; ao invés de uridina a N1-metilpseudouridina modificada é usada na síntese do RNA.

2.2.1 Processo de Fabricação

O processo de fabricação da substância ativa 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.

Foram apresentados dados da análise de um lote confirmatório da substância ativa BA.4/BA.5, fabricado para estudos clínicos, confirmação em larga escala e estabilidade. Esses dados foram considerados satisfatórios e suficientes para demonstrar a qualidade da substância ativa BA.4/BA.5, 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.4/BA.5, 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, ditetradecilmetoxipolietilenoglicolacetamida, 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.4/BA.5) 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.

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 2 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 ou 195 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.4/BA.5 (Original e Ômicron BA.4/5) são dados não clínicos e clínicos gerados no desenvolvimento da Comirnaty Bivalente BA.4/BA.5, 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. A maior parte da documentação apresentada para análise nesta petição foi analisada anteriormente, durante a avaliação do registro da vacina Comirnaty e da solicitação da autorização temporária de uso emergencial da vacina Comirnaty Bivalente BA.1.

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) e a variante BA.4/BA.5.

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>).

A empresa forneceu os seguintes novos dados clínicos referentes às vacinas atualizadas para variantes:

Dados clínicos novos, não avaliados anteriormente pela Anvisa, referentes à avaliação da vacina Comirnaty Bivalente BA.4/BA.5, referentes a aproximadamente 300

participantes com idade > 55 anos, incluídos no estudo de fase 2 C4591044. Esses são dados descritivos de imunogenicidade e segurança de até 7 dias após a administração de uma dose de reforço para um subconjunto de participantes 18 a 55 anos de idade, da Coorte 2, que receberam a vacina Comirnaty Bivalente BA.4/BA.5 (bivalente BNT162b2 BA.4/BA.5 - WT/OMI BA.4/BA.5) de 30 µg como dose de reforço (quarta dose) em comparação com participantes > 55 anos de idade do Estudo C4591031, Subestudo E, que receberam a vacina Comirnaty monovalente original (BNT162b2) de 30 µg como dose de reforço (quarta dose).

Adicionalmente foram também fornecidos os seguintes dados clínicos, anteriormente avaliados para a petição da Autorização de Uso Emergencial da vacina Comirnaty Bivalente BA.1 (consulte parecer público específico para mais detalhes):

- Dados clínicos de, aproximadamente, 1.840 participantes com idade > 55 anos do Estudo C4591031 Subestudo E em andamento (participantes que 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).
- 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.

Como dados da vacina Comirnaty bivalente BA.1 também foram utilizados em suporte à aprovação da vacina Comirnaty bivalente BA.4/BA.5, este parecer público deve ser considerado juntamente ao parecer público da vacina bivalente BA.1, e não serão aqui repetidas as informações referentes aos estudos clínicos relatados anteriormente para a vacina bivalente BA.1.

3.2.2 Estudos clínicos avaliados

- ***Estudo C4591044 Coorte 2 – avaliação preliminar de imunogenicidade e segurança preliminares obtidos de estudos da vacina Comirnaty Bivalente BA.4/BA.5***

Esse é um estudo de Fase 2/3 randomizado, com controle ativo, para investigar a segurança, tolerabilidade e imunogenicidade de vacinas candidatas bivalentes à base de RNA BNT162b como dose de reforço em vacinas COVID-19 indivíduos saudáveis.

Foram apresentadas análises descritivas de imunogenicidade realizadas na Coorte 2 do estudo, conduzidas para caracterizar e referenciar as respostas de neutralização de cepas após uma dose de reforço (quarta) de BNT162b2 Bivalente (WT/OMI BA.4/BA.5) 30 µg em comparação com uma dose de reforço com BNT162b2 30 µg. Um teste de neutralização de redução de foco fluorescente (FFRNT) foi usado para determinar títulos neutralizantes

específicos de Ômicron em adultos de 18 a 55 e >55 anos de idade que receberam um reforço (dose 4) da vacina BNT162b2 Bivalente (WT/OMI BA.4/BA.5) 30 µg no estudo C4591044 ou BNT162b2 >55 anos de idade que receberam BNT162b2 30 µg no estudo C4591031, Subestudo E.

Os dados descritivos de imunogenicidade disponíveis foram apresentados de forma resumida para os participantes de 18 a 55 anos e > 55 anos de idade na Coorte 2, que completaram a visita de estudo de 7 dias a partir da data de corte de dados de 12 de setembro de 2022.

População de Imunogenicidade

O subconjunto de análise de imunogenicidade de 7 dias incluiu aproximadamente 40 participantes por grupo de vacina (Tabela 1), cada um composto por aproximadamente 20 participantes com situação positivo para SARS-CoV-2 em linha de base e 20 participantes com situação em linha de base negativa quanto à infecção por SARS-CoV-2 (Tabela 2).

Grupos de participantes de 18 a 55 e >55 anos de idade que receberam BNT162b2 Bivalente (WT/OMI BA.4/BA.5) 30 µg e participantes >55 anos de idade grupo do C4591031 Subestudo E que receberam BNT162b2 30 µg foram selecionados para a análise (Tabela 1).

Tabela 1. População de Imunogenicidade - Análise de Imunogenicidade de 7 Dias – Subconjunto de Estudo C4591044 Coorte 2 e Estudo C4591031 Subestudo E - Coorte Expandida.

	Vaccine Group (as Randomized)		
	C4591044 BNT162b2 Bivalent (WT/OMI BA.4/BA.5) 30 µg		C4591031 BNT162b2 30 µg
	18-55 Years n ^a (%)	>55 Years n ^a (%)	>55 Years n ^a (%)
Randomized ^b	40 (100.0)	39 (100.0)	40 (100.0)
All-available immunogenicity population	40 (100.0)	39 (100.0)	40 (100.0)
Excluded from all-available immunogenicity population	0	0	0

Note: Approximately forty participants (20 baseline SARS-CoV-2 positive status and 20 negative status) were selected from each age group (18-55 years, >55 years) in Study C4591044 Cohort 2 BNT162b2 Bivalent (WT/OMI BA.4/BA.5) 30-µg group and from Study C4591031 Substudy E expanded cohort (>55 years) BNT162b2 30-µg group.

a. n = Number of participants with the specified characteristic, or the total sample.

b. This value is the denominator for the percentage calculations.

PFIZER CONFIDENTIAL Source Data: adsl Table Generation: 01OCT2022 (08:16)
(Data cutoff date : C4591044 [12SEP2022]/C4591031 [16MAY2022]) Output File:
./nda2_ub1044/C4591044_7DPD_C2_SetCMB/adsl_s009_immupop_7d

Características demográficas

As características demográficas dos participantes deste subconjunto são apresentadas na Tabela 2. O tempo médio desde a última dose de BNT162b2 (recebida antes do estudo) até a vacinação do estudo foi de 10,8 e 11,3 meses para participantes de 18 a 55 e >55 anos de idade respectivamente, no grupo BNT162b2 Bivalente (WT/OMI BA.4/BA.5) e 6,3 meses para os participantes >55 anos de idade no grupo BNT162b2 30 µg.

Tabela 2. Características Demográficas - Análise de Imunogenicidade de 7 Dias – Subconjunto de Estudo C4591044 Coorte 2 e Estudo C4591031 Subestudo E Coorte Expandida – População de Imunogenicidade Totalmente Disponível

	Vaccine Group (as Randomized)		
	C4591044 BNT162b2 Bivalent (WT/OMI BA.4/BA.5) 30 µg		C4591031 BNT162b2 30 µg
	18-55 Years (N ^a =40)	>55 Years (N ^b =39)	>55 Years (N ^c =40)
	n ^d (%)	n ^e (%)	n ^f (%)
Sex			
Male	19 (47.5)	25 (64.1)	17 (42.5)
Female	21 (52.5)	14 (35.9)	23 (57.5)
Race			
White	32 (80.0)	32 (82.1)	36 (90.0)
Black or African American	2 (5.0)	4 (10.3)	2 (5.0)
American Indian or Alaska Native	0	1 (2.6)	0
Asian	5 (12.5)	1 (2.6)	2 (5.0)
Multiracial	1 (2.5)	1 (2.6)	0
Ethnicity			
Hispanic/Latino	3 (7.5)	3 (7.7)	9 (22.5)
Non-Hispanic/non-Latino	37 (92.5)	36 (92.3)	31 (77.5)
Age at vaccination (years)			
Mean (SD)	40.0 (9.35)	66.5 (6.74)	65.4 (5.80)
Median	41.0	66.0	65.5
Min. max	(19, 54)	(57, 79)	(56, 79)
Baseline SARS-CoV-2 status			
Positive ^g	20 (50.0)	20 (51.3)	20 (50.0)
Negative ^h	20 (50.0)	19 (48.7)	20 (50.0)
Time from the last dose of BNT162b2 (received prior to the study) to the study vaccination (months)			
n	40	39	40

Mean (SD)	10.4 (1.53)	10.9 (1.39)	6.9 (1.82)
Median	10.8	11.3	6.3
Min, max	(5.6, 12.8)	(5.5, 13.0)	(5.4, 13.1)
≥5 to <7 Months	1 (2.5)	1 (2.6)	30 (75.0)
≥7 to <9 Months	6 (15.0)	2 (5.1)	5 (12.5)
≥9 to ≤12 Months	30 (75.0)	32 (82.1)	4 (10.0)
>12 Months	3 (7.5)	4 (10.3)	1 (2.5)
Body mass index (BMI)			
Underweight (<18.5 kg/m ²)	0	0	1 (2.5)
Normal weight (≥18.5-24.9 kg/m ²)	19 (47.5)	9 (23.1)	9 (22.5)
Overweight (≥25.0-29.9 kg/m ²)	13 (32.5)	11 (28.2)	12 (30.0)
Obese (≥30.0 kg/m ²)	8 (20.0)	19 (48.7)	18 (45.0)

Abbreviations: N-binding = SARS-CoV-2 nucleoprotein-binding; NAAT = nucleic acid amplification test; SARS-CoV-2 = severe acute respiratory syndrome coronavirus 2.

Note: Approximately forty participants (20 baseline SARS-CoV-2 positive status and 20 negative status) were selected from each age group (18-55 years, >55 years) in Study C4591044 Cohort 2 BNT162b2 Bivalent (WT/OMI BA.4/BA.5) 30-µg group and from Study C4591031 Substudy E expanded cohort (>55 years) BNT162b2 30-µg group.

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

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

c. Positive N-binding antibody result at baseline, positive NAAT result at baseline, or medical history of COVID-19.

d. Negative N-binding antibody result at baseline, negative NAAT result at baseline, and no medical history of COVID-19.

PFIZER CONFIDENTIAL Source Data: adsl Table Generation: 01OCT2022 (08:16)
 (Data cutoff date : C4591044 [12SEP2022]/C4591031 [16MAY2022]) Output File:
 /ada2_ub1044/C4591044_TDPD_C2_SenCMB/adsl_s005_7d_nsi

Análise de Imunogenicidade

Média geométrica de títulos de anticorpos

Neutralização Ômicron BA.4/BA.5

No geral, os GMTs neutralizantes para Ômicron BA.4/BA.5 observados 7 dias após a dose de reforço foram substancialmente maiores para participantes nos grupos BNT162b2 Bivalente (WT/OMI BA.4/BA.5) 30 µg de 18 a 55 e > 55 anos de idade (566,9 e 585,6, respectivamente) em comparação com os participantes > 55 anos de idade no grupo BNT162b2 30 µg (168,5) (Tabela 25).

Os GMTs em 7 dias após a dose de reforço foram geralmente mais altos para os participantes em ambos os grupos das vacinas que eram positivos na linha de base para infecção anterior com SARS-CoV-2 em comparação com aqueles que foram negativos na linha de base para SARS-CoV-2 (Tabela 25). Tanto para participantes dos grupos positivos como negativos em linha de base, os GMTs neutralizantes BA.4/BA.5 aos 7 dias após a dose foram substancialmente maiores para participantes de 18 a 55 anos e >55 anos de idade no grupo da vacina bivalente BNT162b2 Bivalente (WT/OMI BA.4/BA.5) de 30 µg comparado ao grupo da vacina BNT162b2 de 30 µg.

Neutralização de cepas de referência

Os GMTs neutralizantes observados para a cepa de referência em 7 dias após a dose de reforço foram substancialmente maiores do que os GMTs de níveis pré-vacinação para todos os grupos de vacinas (Tabela 3).

De forma semelhante à resposta para a Ômicron BA.4/BA.5 os GMT neutralizantes para a cepa de referência GMTs no momento pré-dose e 7 dias pós-dose foram maiores para os participantes que foram positivos na linha de base em comparação com aqueles que foram negativos linha de base para SARS-CoV-2 (Tabela 3) em ambos os grupos de vacinas. Dentro do grupo positivo ou negativo em linha de base, os GMTs neutralizantes da cepa de referência aos 7 dias após a dose foram superiores ou semelhantes para os grupos da vacina bivalente BNT162b2 (WT/OMI BA.4/BA.5) 30 µg em comparação com grupo da vacina BNT162b2 30 µg.

Tabela 3. Títulos médios geométricos, por situação inicial de infecção por SARS-CoV-2 - Análise de imunogenicidade de 7 dias - Subconjunto de estudo C4591044 Coorte 2 e Estudo C4591031 Subestudo E Coorte Expandida – População de Imunogenicidade Total Disponível

Assay	Baseline SARS-CoV-2 Status	Sampling Time Point ^a	Vaccine Group (n Randomized)					
			C4591044 BNT162b2 Bivalent (WT/OMI BA.4/BA.5) 30 µg			C4591031 BNT162b2 30 µg		
			n ^b	GMT ^c (95% CI) ^d	n ^b	GMT ^c (95% CI) ^d	n ^b	GMT ^c (95% CI) ^d
SARS-CoV-2 FFRT - Omicron BA.4/BA.5 - NT50 (ntu)	All	Prevac	40	90.3 (53.7, 151.0)	39	104.4 (58.6, 186.0)	40	101.1 (54.3, 188.1)
		1 Week	40	569.9 (389.5, 825.1)	39	565.6 (380.8, 900.5)	40	168.5 (103.7, 273.9)
	Positive ^e	Prevac	20	293.8 (180.4, 494.1)	20	394.0 (219.6, 706.9)	20	314.5 (132.4, 747.3)
		1 Week	20	1173.8 (835.0, 1650.0)	20	1392.4 (819.5, 2060.7)	20	420.6 (230.8, 790.5)
	Negative ^f	Prevac	20	27.5 (16.2, 46.1)	19	25.5 (15.6, 42.1)	20	32.5 (17.8, 58.6)
		1 Week	20	273.8 (184.8, 455.4)	19	252.4 (148.0, 430.7)	20	66.1 (40.2, 108.8)
SARS-CoV-2 FFRT - reference strain - NT50 (ntu)	All	Prevac	40	618.2 (397.1, 962.3)	39	687.2 (434.9, 1158.1)	40	808.7 (437.8, 1485.1)
		1 Week	40	2072.8 (1841.7, 3320.1)	39	2201.1 (1538.9, 3148.3)	40	1671.1 (1155.0, 2308.4)
	Positive ^e	Prevac	20	1373.9 (887.2, 2121.3)	20	2088.5 (1251.1, 3238.8)	20	2410.2 (1189.8, 3961.0)
		1 Week	20	5689.7 (2741.8, 4948.8)	20	3620.4 (2376.4, 5515.6)	20	2890.1 (1787.7, 4725.3)
	Negative ^f	Prevac	20	278.8 (180.7, 518.1)	19	222.2 (125.1, 394.7)	20	288.1 (124.7, 380.7)
		1 Week	20	1668.0 (1097.1, 2856.8)	19	1493.8 (778.7, 2187.8)	20	828.9 (436.0, 1333.5)

Abbreviations: FFRT - fluorescent focus reduction neutralization test; 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 coronavirus 2.
 Note: Approximately forty participants (20 bivalent SARS-CoV-2 positive status and 20 negative status) were selected from each age group (18-55 years, >55 years) in Study C4591044 Coort 2 BNT162b2 Bivalent (WT/OMI BA.4/BA.5) 30-µg group and from Study C4591031 Substudy E expanded cohort (>55 years) BNT162b2 30-µg group.
 a. Protocol-specified timing for blood sample collection.
 b. n = Number of participants with valid and denominated 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. Positive N-binding antibody result at baseline, positive NAAT result at baseline, or medical history of COVID-19.
 e. Negative N-binding antibody result at baseline, negative NAAT result at baseline, and no medical history of COVID-19.
 f. Pfizer CONFIDENTIAL. Source Data: adva Table Generation: 09OCT2022 (83-16)
 [Data: caseof date: C4591044 [1] 2SEP2022] [C4591031 [1] 16MAY2022] Output File: c:\ad_ab1044-C4591044_TDEO_C2_SexCNB\adv_001_gmt_7d_en

Aumento da Média Geométrica de título de anticorpos Neutralização Ômicron BA.4/BA.5

No geral, os aumentos das médias geométricas (GMFRs) de títulos neutralizantes em 7 dias após a dose para Ômicron BA.4/BA.5 foram substancialmente maiores para participantes de 18 a 55 e > 55 anos de idade no grupo de BNT162b2 Bivalente (WT/OMI BA.4/BA.5) 30 µg (6,3 e 5,6, respectivamente) em comparação com os participantes > 55 anos de idade no grupo BNT162b2 30 µg (1,7).

Os GMFRs aos 7 dias após a dose de reforço foram geralmente mais baixos para os participantes em ambos os grupos de vacina que foram positivos na linha de base em comparação com aqueles que foram negativos na linha de base para SARS-CoV-2 (BNT162b2 Bivalente (WT/OMI BA.4/BA.5) 30 µg: 18 a 55 anos: 3,9 vs 10,0, >55 anos: 3,3 vs 9,8; BNT162b2 30 µg: 1,4 vs 2,0) (Tabela 4). Dentro dos grupos positivos e negativos em linha de base os GMFRs em 7 dias após a dose de reforço foram maiores para o grupo da vacina BNT162b2 Bivalente (WT/OMI BA.4/BA.5) 30 µg comparado ao grupo da vacina BNT162b2 30 µg.

Neutralização de cepas de referência

Os GMFRs em 7 dias após a dose para a cepa de referência também foram maiores para os participantes de 18 a 55 anos e >55 anos de idade no grupo BNT162b2 Bivalente (WT/OMI BA.4/BA.5) 30 µg (4,0 e 3,2, respectivamente) em comparação com participantes >55 anos de idade no grupo BNT162b2 30 µg (2,0) (Tabela 4).

Os GMFRs aos 7 dias pós-dose foram geralmente mais baixos para os participantes em ambos os grupos de vacina que foram positivos na linha de base em comparação com aqueles que foram negativos na linha de base (BNT162b2 Bivalente (WT/OMI BA.4/BA.5) 30 µg: 18 a 55 anos: 2,7 vs 6,0; >55 anos: 1,8 vs 5,9; BNT162b2 30 µg: 1,2 vs 3,4) para SARS-CoV-2 (Tabela 4). Dentro da linha de base positiva ou negativa, GMFRs em 7 dias após a dose foram maiores para BNT162b2 Bivalente (WT/OMI BA.4/BA.5) Grupo de 30 µg comparado ao grupo de 30 µg BNT162b2.

Tabela 4. Aumento de média geométrica desde o momento antes da vacinação de reforço até cada ponto de tempo subsequente, por situação em linha de base de SARS-CoV-2 - Análise de Imunogenicidade de 7 Dias - Subconjunto do Estudo C4591044 Coorte 2 e Estudo C4591031 Subestudo E Coorte Expandida - População de Imunogenicidade Totalmente Disponível.

Assay	Baseline SARS-CoV-2 Status	Sampling Time Point ^a	Vaccine Group (as Randomized)					
			C4591044 BNT162b2 Bivalent (WT/OMI BA.4/BA.5) 30 µg				C4591031 BNT162b2 30 µg	
			18-55 Years		>55 Years		>55 Years	
n ^b	GMFR ^c (95% CI) ^d	n ^b	GMFR ^c (95% CI) ^d	n ^b	GMFR ^c (95% CI) ^d			
SARS-CoV-2 FFRNT - Omicron BA.4/BA.5 - NT50 (0/80)	All	1 Week	40	0.3 (0.1, 0.6)	39	5.0 (1.9, 8.2)	40	1.7 (1.2, 2.3)
	Positive ^e	1 Week	20	3.0 (2.4, 3.7)	20	3.3 (2.0, 5.0)	20	1.4 (0.9, 2.2)
	Negative ^e	1 Week	20	10.0 (6.4, 15.8)	19	9.8 (6.2, 15.3)	20	2.0 (1.2, 3.3)
SARS-CoV-2 FFRNT - reference strain - NT50 (0/80)	All	1 Week	40	3.0 (2.3, 3.7)	39	3.2 (2.3, 4.5)	40	2.0 (1.4, 2.9)
	Positive ^e	1 Week	20	2.7 (1.8, 3.9)	20	3.8 (1.2, 7.7)	20	1.2 (0.8, 1.8)
	Negative ^e	1 Week	20	3.0 (1.7, 9.7)	19	3.9 (2.8, 9.0)	20	1.4 (2.0, 5.9)

Abbreviations: FFRNT = fluorescent focus reduction neutralization test; GMFR = geometric mean fold rise; LLOQ = lower limit of quantitation; N-binding = SARS-CoV-2 nucleoprotein-binding; NAAT = nucleic acid amplification test; NT50 = 50% neutralizing titre; SARS-CoV-2 = severe acute respiratory syndrome coronavirus 2.
 Note: Approximately forty participants (20 baseline SARS-CoV-2 positive status and 20 negative status) were selected from each age group (18-55 years, >55 years) in Study C4591044 Coort 2 BNT162b2 Bivalent (WT/OMI BA.4/BA.5) 30µg group and from Study C4591031 Substudy E expanded cohort (>55 years) BNT162b2 30µg group.
 a. Protocol-specified timing for blood sample collection.
 b. n = Number of participants with valid and determinate assay results for the specified assay at both the pre-vaccination time point and the given sampling time point.
 c. GMFRs and 2-sided 95% CI were calculated by exponentiating the mean log₁₀ of fold rises and the corresponding CIs (based on the Student's t distribution). Assay results below the LLOQ were set to 0.5 × LLOQ in the analysis.
 d. Positive N-binding antibody result at baseline, positive NAAT result at baseline, or medical history of COVID-19.
 e. Negative N-binding antibody result at baseline, negative NAAT result at baseline, and no medical history of COVID-19.
 PFIZER CONFIDENTIAL. Source: Data table generated: 31OCT2022 (11/24)
 Data cutoff date: C4591044 [12SEP2022]/C4591031 [10MAY2022] Output File: sub2_sub1044C4591044_7DFD_C2_SumCMB/advr_001_srch_7d_01

Soroconversão

Neutralização Ômicron BA.4/BA.5

A proporção de participantes que obtiveram resposta sorológica à Ômicron BA.4/BA.5 em 7 dias após a dose de reforço foi substancialmente maior para participantes de 18 a 55 e > 55 anos de idade no grupo da vacina BNT162b2 bivalente (WT/OMI BA.4/BA.5) 30 µg (67,5% e 61,5%, respectivamente), em comparação com participantes > 55 anos de idade no grupo BNT162b2 30 µg (20,0%) (Tabela 5). A soroconversão foi definida como um aumento ≥ 4 vezes nos anticorpos neutralizantes em relação à linha de base (ou ensaio pós-vacinação resultado $\geq 4 \times$ LLOQ se a medição da linha de base estiver abaixo do LLOQ).

As taxas de soro conversão aos 7 dias pós-dose de reforço foram geralmente mais baixas para os grupos de participantes de ambas as vacinas que eram positivos na linha de base em comparação com aqueles que eram negativos na linha de base (BNT162b2 Bivalente (WT/OMI BA.4/BA.5) 30 µg: 18 a 55 anos: 50,0% vs 85,0%, >55 anos: 50,0% vs 73,7%;

BNT162b2 30 µg: 15,0% vs 25,0%) para SARS-CoV-2 (Tabela 5). Dentro do grupo de participantes positivos ou negativos em linha de base, as taxas de soro conversão em 7 dias após a dose foram substancialmente mais altas para participantes de 18 a 55 anos e >55 anos de idade no BNT162b2 Bivalente (WT/OMI BA.4/BA.5) Grupo de 30 µg em comparação com participantes >55 anos de idade no grupo de 30 µg BNT162b2.

Neutralização de cepas de referência

A proporção de participantes que alcançaram a soroconversão para a cepa de referência em 7 dias após a dose foi substancialmente maior para participantes de 18 a 55 e > 55 anos de idade no grupo da vacina BNT162b2 bivalente (WT/OMI BA.4/BA.5), 30 µg (55,0% e 41,0%, respectivamente) em comparação com os participantes > 55 anos de idade no grupo da vacina BNT162b2 30 µg (30,0%) (Tabela 5).

As taxas de soroconversão aos 7 dias após a dose foram geralmente mais baixas para ambos os grupos de participantes, grupos que foram positivos na linha de base em comparação com aqueles que foram negativos na linha de base (BNT162b2 Bivalente (WT/OMI BA.4/BA.5) 30 µg: 18 a 55 anos: 45,0% vs 65,0%, >55 anos: 15,0% vs 68,4%; BNT162b2 30 µg: 10,0% vs 50,0%) para SARS-CoV-2 (Tabela 5). Dentro da linha de base positiva ou grupo negativo basal, as taxas de soroconversão em 7 dias após a dose foram substancialmente mais altas para participantes de 18 a 55 anos e >55 anos de idade no grupo da vacina BNT162b2 Bivalente (WT/OMI BA.4/BA.5) 30 µg em comparação com participantes >55 anos de idade no grupo da vacina BNT162b2, 30 µg

Tabela 5. Número (%) de participantes que alcançaram a soro conversão, por situação inicial de infecção por SARS-CoV-2 - Imunogenicidade de 7 dias Análise – Subconjunto do Estudo C4591044 Coorte 2 e Estudo C4591031 Subestudo E Coorte Expandido – Todos - População de Imunogenicidade Disponível

Assay	Baseline SARS-CoV-2 Status	Sampling Time Point ^a	Vaccine Group (n Randomized)					
			C4591044 BNT162b2 Bivalent (WT/OMI BA.4/BA.5) 30 µg				C4591031 BNT162b2 30 µg	
			18-55 Years		>55 Years		>55 Years	
N ^b	n ^c (%) (95% CI) ^d	N ^b	n ^c (%) (95% CI) ^d	N ^b	n ^c (%) (95% CI) ^d			
SARS-CoV-2 FFRT - Omicron BA.4/BA.5 - NT50 (titers)	All	1 Week	40	27 (67.5) (50.9, 81.4)	39	24 (61.5) (44.6, 76.6)	40	8 (20.0) (9.1, 35.6)
	Positive ^e	1 Week	20	10 (50.0) (27.2, 72.8)	20	10 (50.0) (27.2, 72.8)	20	3 (15.0) (3.2, 37.9)
	Negative ^f	1 Week	20	17 (85.0) (62.1, 96.8)	19	14 (73.7) (48.8, 90.9)	20	5 (25.0) (8.7, 49.1)
SARS-CoV-2 FFRT - reference strain - NT50 (titers)	All	1 Week	40	22 (55.0) (38.5, 70.7)	39	16 (41.0) (23.6, 57.9)	40	12 (30.0) (16.6, 46.5)
	Positive ^e	1 Week	20	9 (45.0) (23.1, 68.5)	20	3 (15.0) (3.2, 37.9)	20	2 (10.0) (1.2, 31.7)
	Negative ^f	1 Week	20	13 (65.0) (40.8, 84.6)	19	13 (68.4) (43.4, 87.4)	20	10 (50.0) (27.2, 72.8)

Abbreviations: FFRT – fluorescent focus reduction neutralization test; LLOQ – lower limit of quantitation; N-binding – SARS-CoV-2 nucleocapsid-binding; NAAT – nucleic acid amplification test; NT50 = 50% neutralizing titer; SARS-CoV-2 = severe acute respiratory syndrome coronavirus 2.
 Note: Approximately forty participants (20 baseline SARS-CoV-2 positive status and 20 negative status) were selected from each age group (18-55 years, >55 years) in Study C4591044 Cohort 2 BNT162b2 Bivalent (WT/OMI BA.4/BA.5) 30-µg group and from Study C4591031 Substudy E expanded cohort (>55 years) BNT162b2 30-µg group.
 Note: Seroresponse is defined as achieving a ≥4-fold rise from baseline. If the baseline measurement is below the LLOQ, a postvaccination assay result ≥4 × LLOQ is considered a seroresponse.
 a. Protocol-specified timing for blood sample collection.
 b. 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. These values are the denominators for the percentage calculations.
 c. n = Number of participants with seroresponse for the given assay at the given dose/sampling time point.
 d. Exact 2-sided CI, based on the Clopper and Pearson method.
 e. Positive N-binding antibody result at baseline, positive NAAT result at baseline, or medical history of COVID-19.
 f. Negative N-binding antibody result at baseline, negative NAAT result at baseline, and no medical history of COVID-19.
 PFIZER CONFIDENTIAL. Source Data: sdva Table Generation: 01-OCT-2022 08:16
 (Data cutoff date: C4591044 [128EP2022]/C4591031 [16MAY2022]) Output File: sub2_sub1044-C4591044_T0P0_C1_SerCMB/adva_001_ser_7d.xml

Avaliação de segurança

Foram apresentados dados de reatogenicidade pós-dose de 7 dias e dados de eventos adversos (EA) dos participantes da Coorte 2 que receberam uma dose de 30 µg ou 60 µg de BNT162b2 bivalente (BNT162b2 [WT] + BNT162b2 Ômicron [OMI] BA.4/BA.5).

Reatogenicidade

Reações locais

Dor no local da injeção foi a reação local mais frequentemente relatada dentro de 7 dias após a dose de reforço, com inchaço e vermelhidão no local da injeção relatados com menos frequência. As incidências de reações locais foram maiores nos participantes que receberam a dose de 60 µg de BNT162b2 bivalente dentro de cada faixa etária. A maioria das reações locais foi de gravidade leve ou moderada.

Reações locais graves foram relatadas por 1 (1,0%) participante na faixa etária de 12 a 17 anos que recebeu dose de reforço de BNT162b2 bivalente 30 µg. Não foram relatadas reações locais de Grau 4 em nenhum grupo. O início mediano para todas as reações locais foi de 1 a 2,5 dias, e todos os eventos foram resolvidos dentro de, em média, 1 a 3 dias após o início.

O padrão de reações locais relatadas dentro de 7 dias após o BNT162b2 bivalente (WT + OMI BA.4/BA.5) foi geralmente semelhante às observadas anteriormente em associação com a vacina bivalente BNT162b2 modificada com Ômicron BA.1 e para a vacina BNT162b2 original dentro das respectivas faixas etárias. No nível de dose de 30 µg, a frequência das reações tendeu a ser menor nos participantes >55 anos de idade.

Eventos Sistêmicos

A fadiga foi o evento sistêmico mais frequentemente relatado dentro de 7 dias após a dose de reforço, seguido por dor de cabeça, dor muscular e menos frequentemente por calafrios, dor nas articulações, diarreia ou febre. O vômito foi o evento sistêmico menos frequentemente relatado em todos os grupos. A incidência e/ou gravidade da maioria dos eventos sistêmicos foi maior nos participantes que receberam a vacina bivalente BNT162b2 de 60 µg em cada faixa etária.

A maioria dos eventos sistêmicos foi de gravidade leve ou moderada. Com a vacina de BNT162b2 de 30 µg foram relatados eventos sistêmicos graves de febre (n=1), fadiga (n=3) e diarreia (n=1).

No grupo de dose bivalente de 60 µg BNT162b2, eventos sistêmicos graves de febre (n=4), fadiga (n=5), dor de cabeça (n=2), calafrios (n=1), dor muscular (n=2) e dor nas articulações (n=2) foram relatados. Eventos sistêmicos Grau 4 não foram relatados em qualquer grupo.

O início mediano para todos os eventos sistêmicos foi de 2 a 4 dias, e todos os eventos foram resolvidos de 1 a 2 dias após o início.

O padrão de eventos sistêmicos relatados dentro de 7 dias após a administração da vacina BNT162b2 bivalente (WT + OMI BA.4/BA.5) foi geralmente semelhante ao observado anteriormente em associação com a vacina bivalente BNT162b2 modificada com Ômicron BA.1 e com a vacina BNT162b2 original dentro das respectivas faixas etárias. No nível de dose de 30 µg, a frequência de eventos tendeu a ser menor nos participantes >55 anos de idade.

Eventos adversos (EA)

Uma visão geral dos EAs relatados desde a vacinação do estudo até 7 dias após a vacinação do estudo é mostrado na Tabela 6.

No total, 9 (1,8%) participantes relataram algum EA. EAs relacionados foram relatados por 7 (1,4%) participantes. A maioria dos EAs foi relatada por participantes na faixa etária de 12 a 17 anos que receberam BNT162b2 bivalente 30 µg. Os EAs relatados da vacinação do

estudo até 7 dias após a vacinação do estudo são apresentados por SOC/PT na Tabela 7. Os EAs relatados foram em geral consistentes com eventos de reatogenicidade que foram relatados como EAs (por exemplo, fadiga, dor ou eritema no local da injeção, calafrios, dor de cabeça, mialgia), e incluídos linfadenopatia que é reconhecida como um evento potencialmente relacionado à vacina (Tabela 7). Eventos que não foram do tipo reatogenicidade (queda mecânica acidental e espasmos muscular) foram relatados em 2 participantes e não foram relacionados à intervenção do estudo.

Tabela 6. Número (%) de participantes que relatam pelo menos 1 evento adverso do dia da vacinação do estudo até 7 dias após a vacinação do estudo – coorte 2 – população de segurança.

Adverse Event	Vaccine Group (as Administered)				
	BNT162b2 Bivalent (WT/OMI BA.4/BA.5) 50 µg			BNT162b2 Bivalent (WT/OMI BA.4/BA.5) 60 µg	
	12-17 Years (N ^a =97)	18-55 Years (N ^a =100)	>55 Years (N ^a =101)	18-55 Years (N ^a =106)	>55 Years (N ^a =99)
	n ^b (%)	n ^b (%)	n ^b (%)	n ^b (%)	n ^b (%)
Any adverse event	5 (5.2)	0	1 (1.0)	1 (0.9)	2 (2.0)
Related ^c	5 (5.2)	0	0	1 (0.9)	1 (1.0)
Severe	0	0	0	0	0
Life-threatening	0	0	0	0	0
Any serious adverse event	0	0	0	0	0
Related ^c	0	0	0	0	0
Severe	0	0	0	0	0
Life-threatening	0	0	0	0	0
Any nonserious adverse event	5 (5.2)	0	1 (1.0)	1 (0.9)	2 (2.0)
Related ^c	5 (5.2)	0	0	1 (0.9)	1 (1.0)
Severe	0	0	0	0	0
Life-threatening	0	0	0	0	0
Any adverse event leading to withdrawal	0	0	0	0	0
Related ^c	0	0	0	0	0
Severe	0	0	0	0	0
Life-threatening	0	0	0	0	0
Death	0	0	0	0	0

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 category. For "any adverse event," n = number of participants reporting at least 1 occurrence of any adverse event.
c. Assessed by the investigator as related to study intervention.
PFIZER CONFIDENTIAL SDTM Creation: 20SEP2022 (15:58) Source Data: adae Table Generation: 23SEP2022 (13:24)
(Data cutoff date : 12SEP2022 Database snapshot date : 19SEP2022) Output File:
./adae2_ub1044/C4591044_TDPD_C2/adae_091_exp_1m_sex.

Tabela 7. Número (%) de participantes que relataram pelo menos 1 evento adverso do momento da vacinação do estudo até 7 dias após a vacinação do estudo, por Sistema-Órgão-Classe e Termo preferencial – coorte 2 – população de segurança

System Organ Class Preferred Term	Vaccine Group (as Administered)									
	BNT162b2 Bivalent (WT-0301 BA.4/BA.5) 30 µg					BNT162b2 Bivalent (WT-0301 BA.4/BA.5) 60 µg				
	12-17 Years (N=67)		18-55 Years (N=140)		>55 Years (N=101)		18-55 Years (N=166)		>55 Years (N=88)	
	n ^a (%)	(95% CI)	n ^b (%)	(95% CI)	n ^b (%)	(95% CI)	n ^b (%)	(95% CI)	n ^b (%)	(95% CI)
Any event	5 (5.2)	(1.7, 11.6)	0	(0.0, 3.6)	1 (1.0)	(0.0, 5.4)	1 (0.6)	(0.0, 5.1)	2 (2.0)	(0.2, 7.1)
Blood and lymphatic system disorders	0	(0.0, 3.7)	0	(0.0, 3.6)	0	(0.0, 3.6)	1 (0.6)	(0.0, 5.1)	0	(0.0, 3.7)
Lymphadenopathy	0	(0.0, 3.7)	0	(0.0, 3.6)	0	(0.0, 3.6)	1 (0.6)	(0.0, 5.1)	0	(0.0, 3.7)
General disorders and administration site conditions	4 (4.3)	(1.1, 10.2)	0	(0.0, 3.6)	0	(0.0, 3.6)	0	(0.0, 3.4)	1 (1.0)	(0.0, 5.5)
Fatigue	3 (3.1)	(0.6, 8.8)	0	(0.0, 3.6)	0	(0.0, 3.6)	0	(0.0, 3.4)	0	(0.0, 3.7)
Injection site pain	2 (2.1)	(0.1, 7.5)	0	(0.0, 3.6)	0	(0.0, 3.6)	0	(0.0, 3.4)	1 (1.0)	(0.0, 5.5)
Chills	1 (1.0)	(0.0, 5.6)	0	(0.0, 3.6)	0	(0.0, 3.6)	0	(0.0, 3.4)	0	(0.0, 3.7)
Injection site erythema	1 (1.0)	(0.0, 5.6)	0	(0.0, 3.6)	0	(0.0, 3.6)	0	(0.0, 3.4)	0	(0.0, 3.7)
Injury, poisoning and procedural complications	0	(0.0, 3.7)	0	(0.0, 3.6)	0	(0.0, 3.6)	0	(0.0, 3.4)	1 (1.0)	(0.0, 5.5)
Fall	0	(0.0, 3.7)	0	(0.0, 3.6)	0	(0.0, 3.6)	0	(0.0, 3.4)	1 (1.0)	(0.0, 5.5)
Musculoskeletal and connective tissue disorders	2 (2.1)	(0.1, 7.3)	0	(0.0, 3.6)	1 (1.0)	(0.0, 5.4)	0	(0.0, 3.4)	0	(0.0, 3.7)
Myalgia	2 (2.1)	(0.1, 7.5)	0	(0.0, 3.6)	0	(0.0, 3.6)	0	(0.0, 3.4)	0	(0.0, 3.7)
Muscle spasms	0	(0.0, 3.7)	0	(0.0, 3.6)	1 (1.0)	(0.0, 5.4)	0	(0.0, 3.4)	0	(0.0, 3.7)
Nervous system disorders	1 (1.0)	(0.0, 5.6)	0	(0.0, 3.6)	0	(0.0, 3.6)	0	(0.0, 3.4)	0	(0.0, 3.7)
Headache	1 (1.0)	(0.0, 5.6)	0	(0.0, 3.6)	0	(0.0, 3.6)	0	(0.0, 3.4)	0	(0.0, 3.7)

Note: MedDRA (v21.0) 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 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.
PFIZER CONFIDENTIAL SDTM Creation: 20SEP2022 (15:58) Source Data: sdsc Table Generation: 23SEP2022 (11:25)
(Data cutoff date: 12SEP2022 Database snapshot date: 19SEP2022) Output File: /msd2_rdb/044/C458/044_7BPD_C2/sdsc_138_exp_1m_sst

Eventos Adversos Imediatos

Um (1,0%) participante na faixa etária de 12 a 17 anos relatou um EA imediato eritema no local da injeção dentro de 30 minutos após a vacinação de reforço do estudo.

Eventos Adversos Relacionados

EAs relacionados foram relatados por 7 participantes e foram consistentes com eventos de reatogenicidade. A maioria dos EAs relacionados foi consistente com eventos de reatogenicidade e na classificação Sistema-Órgão-Classe de distúrbios gerais e condições do local de administração, relatado por 5 participantes. Além disso, 1 caso de linfadenopatia foi relatado por 1 participante na faixa etária de 18 a 55 anos que recebeu a dose de 60 µg de BNT162b2.

Eventos Adversos Graves ou com Ameaça à Vida

Nenhum EA grave ou com risco de vida foi relatado desde a vacinação do estudo até 7 dias após vacinação.

Mortes e Eventos Adversos Graves

Nenhuma morte ou SAE foi relatado pelos participantes da Coorte 2 desde a vacinação do estudo até 7 dias após a vacinação.

Eventos Adversos que levaram à retirada de participantes do estudo

Não houve descontinuações devido a EAs da vacinação do estudo até 7 dias após a

vacinação.

Outros eventos adversos significativos

Um caso de linfadenopatia foi relatado a partir da vacinação do estudo até 7 dias após a vacinação. Este caso foi em uma participante do sexo feminino, branca, não hispânica/não latina de 48 anos de idade com início 2 dias após a vacinação, de linfadenopatia axilar esquerda considerada pelo investigador como relacionado à intervenção do estudo, e foi relatado como resolvido dentro de 6 dias após o início.

Nenhum outro EA de interesse clínico (por exemplo, anafilaxia/hipersensibilidade, apendicite, paralisia de Bell, mio/pericardite) foi relatado até 7 dias após a vacinação.

Com base nos dados preliminares de segurança até 7 dias após a vacinação com BNT162b2 bivalente (WT + OMI BA.4/BA.5) nos níveis de dose de 30 e 60 µg nos participantes do Estudo C4591044 ≥12 anos de idade, a vacina bivalente modificada com Ômicron BA.4/BA.5 parece ter o perfil de segurança consistente de acordo com o perfil de segurança conhecido para a vacina Comirnaty (BNT162b2).

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.¹

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}

A Ômicron é a VOC antigenicamente 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}

Entre as subvariantes de Ômicron, a resposta imune parece ter particularidades, por exemplo, a infecção durante a onda BA.1 não pareceu oferecer proteção efetiva contra BA.4 e BA.5, assim como indivíduos não vacinados pós infecção por Ômicron BA.1 são

susceptíveis a ter uma proteção cruzada deficiente contra variantes anteriores de SARS-CoV-2, indicando maior diminuição da proteção imunológica ao longo do tempo e uma maior capacidade de evasão do sistema imunológico com as subvariantes BA.4 e BA.5.^{5,8, 11, 12, 13, 14}

De acordo com o Ministério da Saúde do Brasil, entre 3 de janeiro de 2021 e 8 de outubro de 2022, 115.939 casos foram notificados pelas VOCs e suas respectivas sublinhagens. Entre a Semana Epidemiológica 37 a 40 de 2022, a Ômicron representou 81,75% dos novos casos notificados.^{15, 16} (Figura 1)

Brasil, SE de 1 de 2021 até SE 40 de 2022

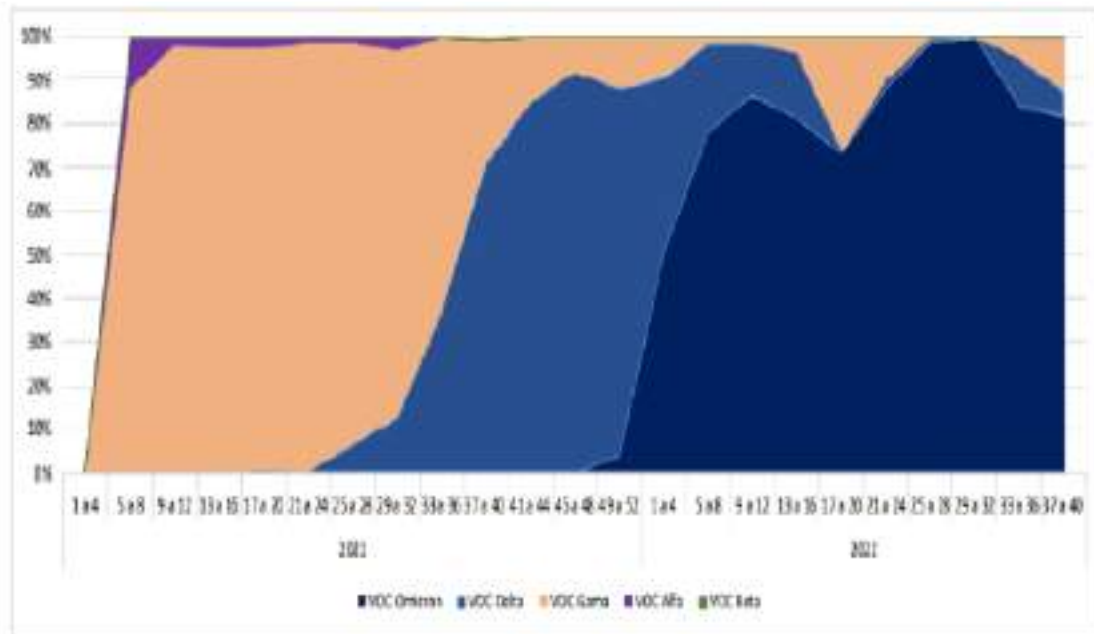


Figura 1. Proporção de casos relatados por variante de preocupação entre o número total de notificações, para cada 4 Semanas Epidemiológicas (SE).

Além disso, dados recentes e atualizados do GISAID indicam que a variante BA.4 já foi identificada em todas as 27 Unidades Federativas do Brasil e a variante BA.5 na maioria das UFs. Em seu último relatório em setembro de 2022, BA.4 e BA.5 representavam mais de 80% das subvariantes identificadas de Ômicron (Figura 2)¹⁷.

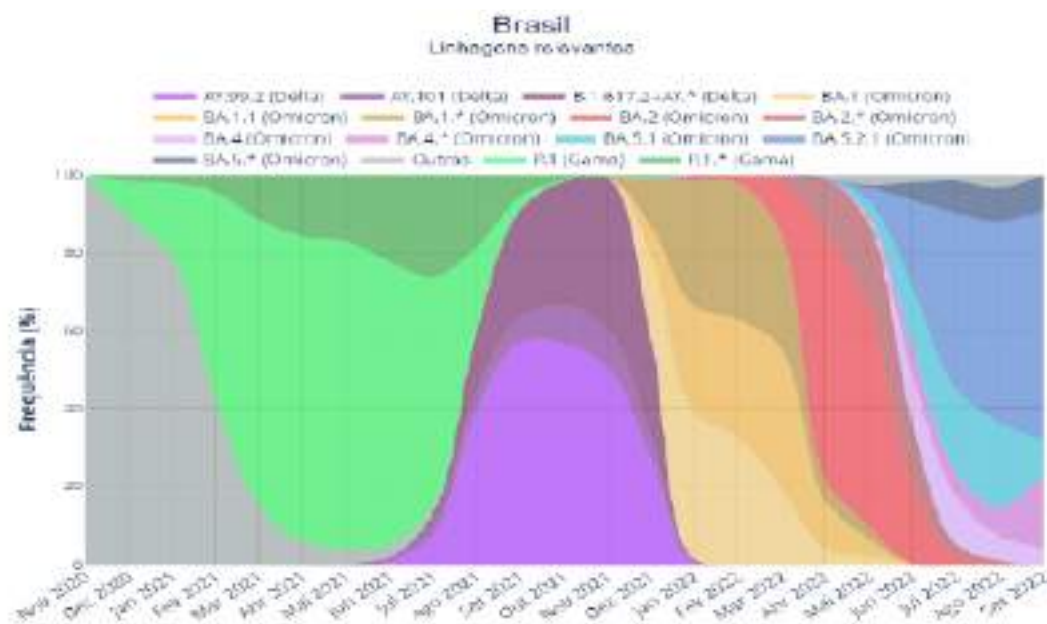


Figura 2. Proporção de Variantes de Preocupação pelo Painel da Fiocruz no Brasil, por mês. Brasil, novembro de 2020 até setembro de 2022.

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. Indivíduos previamente vacinados e expostos a Ômicron BA.1, por exemplo, apresentaram ampla resposta imune contra outras variantes, e contra BA.4 e BA.5, quando comparados a indivíduos apenas infectados, o que poderia indicar a importância de adicionar um componente Ômicron às vacinas atuais com o objetivo de ampliar a proteção.^{9, 10, 11, 12, 13}

4.2 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 01 de setembro de 2022 e da vacina Comirnaty Bivalente BA.4/BA.5 (Original + Ômicron BA.4-5) em 12 de setembro de 2022.

A Agência Reguladora de Medicamentos e Produtos para a Saúde do Reino Unido (MHRA) aprovou a vacina Comirnaty Bivalente BA.4/BA.5 (Original + Ômicron BA.4-5) em 03 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.

4.3 Benefício clínico

Dados considerados para a avaliação de eficácia e segurança

Os dados clínicos apresentados para embasamento da solicitação de AUE da vacina Comirnaty Bivalente BA.4/BA.5 incluíram dados clínicos de imunogenicidade e segurança preliminares, descritivos, provenientes do estudo de fase 2, C4591044, que incluiu aproximadamente 300 indivíduos adultos.

Também dão suporte para a avaliação da Comirnaty Bivalente BA.4/BA.5 os dados clínicos e não clínicos que foram apresentados para embasamento da solicitação de AUE da vacina Comirnaty Bivalente BA.1. Os dados clínicos foram 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 original monovalente.

Além disso, foram considerados todos os dados disponíveis, de eficácia, efetividade e segurança sobre a vacina Comirnaty monovalente atualmente aprovada, e de vacinas experimentais de mesma plataforma contra outras variantes de preocupação do vírus SARS-CoV-2.

Imunogenicidade demonstrada nos estudos de avaliação não clínica

As vacinas modificadas com variantes (BNT162b2 Beta, BNT162b2 Ômicron BA.1 e BNT162b2 Ômicron BA.4/BA.5) avaliadas como formulações monovalentes ou também como formulações bivalentes (Original + Variante) provocaram respostas robustas de anticorpos neutralizantes em camundongos.

As respostas foram geralmente mais altas contra a variante correspondente à vacina; formulações bivalentes forneceram uma maior amplitude da resposta de anticorpos em camundongos *naive* 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 maior 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 a imunização com vacinas modificadas com variantes foram geralmente semelhantes, em termos de aumento, às respostas observadas em humanos.

Imunogenicidade induzida pela vacina Comirnaty Bivalente BA.4/BA.5 como dose de reforço - indução de maior resposta contra a variante Ômicron BA.4 e BA.5 e contra a variante ancestral em relação à vacina Comirnaty original monovalente.

Foi apresentada análise descritiva de imunogenicidade de resultados preliminares obtidos no estudo C4591044, Coorte 2, referentes à avaliação de 7 dias após a dose de reforço com a Comirnaty Bivalente BA.4/BA.5 em adultos de 18 a 55 anos e > 55 anos de idade em comparação com o reforço com a vacina Comirnaty monovalente original em indivíduos > 55 anos de idade. A análise descritiva dos dados preliminares mostra que uma dose de reforço (quarta dose) da Comirnaty Bivalente BA.4/BA.5 induziu títulos de neutralização específicos para Ômicron BA.4/BA.5 substancialmente mais elevados, e títulos de neutralização da cepa de referência numericamente mais altos 7 dias após a vacinação em comparação com o grupo comparador adulto do estudo C4591031 Subestudo E, que recebeu uma dose de reforço (quarta dose) da vacina Comirnaty monovalente original. Os resultados da avaliação descritiva comparativa de imunogenicidade também mostraram que o aumento de média geométrica de títulos de anticorpos (GMT) e a taxa de soroconversão, para a subvariante Ômicron BA.4/BA.5 e para a cepa de referência também foram mais altos para os indivíduos que receberam o reforço da Comirnaty Bivalente BA.4/BA.5 em relação aos indivíduos que receberam a Comirnaty monovalente original.

Esses resultados que mostram maior resposta imune induzida pela vacina Comirnaty Bivalente BA.4/BA.5 sugerem que uma eficácia mais alta da vacina e a duração mais longa da proteção poderão ser alcançadas com a vacinação com a Comirnaty Bivalente BA.4/BA.5 em relação à vacina Comirnaty monovalente atualmente aprovada, quando utilizada como reforço contra a COVID-19 causada pela variante Ômicron, predominante no cenário epidemiológico atual brasileiro.

Imunogenicidade induzida pela vacina Comirnaty Bivalente BA.1 como dose de reforço - 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 do estudo mostraram que os indivíduos que receberam a vacina bivalente Comirnaty Bivalente BA.1 (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 Bivalente 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 serão alcançadas com a vacinação com a Comirnaty Bivalente BA.1, assim como para a vacina Comirnaty Bivalente BA.4/BA.5, quando utilizada como reforço contra a COVID-19 causada pela variante Ômicron, em relação à vacina Comirnaty monovalente atualmente aprovada.

Dados de imunogenicidade de suporte

Os dados de imunogenicidade de suporte do C4591031 Subestudo D demonstraram uma resposta imune robusta para uma vacina experimental monovalente modificada com Ômicron (30 µg BNT162b2 OMI) em participantes vacinados anteriormente com a vacina Comirnaty (monovalente, 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 soroconversão quando comparado com a vacina Comirnaty (original monovalente) administrada como reforço (quarta dose).

Efetividade da vacina Comirnaty (original, monovalente) 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 como 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 (original, monovalente) em um período anterior ao surgimento da 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 da vacina observada e a responsividade imune começam a declinar a partir de 6 meses após a Dose 2. Uma dose de reforço da vacina Comirnaty (original, monovalente), 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 da vacina Comirnaty (original, monovalente), na presença da variante Ômicron atualmente predominante, a efetividade da vacina contra a COVID-19 sintomática é mais baixa e decresce 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 da vacina Comirnaty (original, monovalente), 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.^{9,10,11,12}

4.4 Incertezas sobre benefícios

Imunogenicidade em população pediátrica

A avaliação de imunogenicidade da vacina Comirnaty Bivalente BA.4/BA.5 foi conduzida em indivíduos adultos entre 18 e 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 similares ou mais robustas em indivíduos com menos de 18 anos, de forma semelhante ao demonstrado para a vacina Comirnaty original.

Imunogenicidade induzida contra outras variantes de preocupação do vírus SARS-CoV-2

A resposta imunológica da vacina Comirnaty Bivalente BA.4/BA.5 contra outras variantes de preocupação do vírus SARS-CoV-2, que não foram testadas nos estudos apresentados para suporte do pedido de AUE, incluindo outras subvariantes da Ômicron, como a subvariante BQ.1, não é conhecida.

Eficácia

A eficácia da vacina Comirnaty Bivalente BA.4/BA.5 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 serão alcançadas com a vacinação com Comirnaty Bivalente BA.4/BA.5 (cepa Wuhan-Hu-1 original + cepa Ômicron BA.4/BA.5) 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 Comirnaty Bivalente BA.4/BA.5 como reforço heterólogo, em relação ao uso vacina Comirnaty (original, monovalente) como reforço heterólogo.

Duração da proteção

A duração da proteção contra COVID-19 conferida pela vacina Comirnaty Bivalente BA.4/BA.5 utilizada como reforço não é conhecida.

4.5 Perfil de segurança e riscos conhecidos

A base de dados de segurança é referente aos dados obtidos da avaliação preliminar da vacina Comirnaty Bivalente BA.4/BA.5 utilizada como reforço (quarta dose) em aproximadamente 300 indivíduos de 18 a 55 anos de idade no estudo de fase 2, C4591044, e de dados de suporte de segurança de 306 participantes > 55 anos que receberam a vacina Comirnaty Bivalente BA.1 durante o Subestudo E, C4591031.

No estudo C4591044, conduzido com a vacina Comirnaty Bivalente BA.4/BA.5, os resultados preliminares mostram que o perfil de reatogenicidade dentro de 7 dias após a administração da vacina como reforço (quarta dose) foi geralmente semelhante ao observado anteriormente em associação com doses de reforço da Vacina bivalente BNT162b2 modificada com Ômicron BA.1 e para a vacina Comirnaty original monovalente dentro das respectivas faixas etárias. Tanto as reações locais quanto os eventos sistêmicos para os participantes que receberam o nível de dose de 30 µg tenderam a ser mais baixos para adultos > 55 anos de idade em comparação com participantes mais jovens (12 a 55 anos de idade). Dor no local da injeção foi a reação local mais

frequentemente relatada dentro de 7 dias após a dose de reforço, com inchaço e vermelhidão no local da injeção relatados com muito menos frequência. A fadiga foi o evento sistêmico mais frequentemente relatado dentro de 7 dias após a dose de reforço, seguido por dor de cabeça, dor muscular e menos frequentemente por calafrios, dor nas articulações, diarreia ou febre, consistente com o perfil de segurança conhecido vacina Comirnaty monovalente. O perfil de eventos adversos até 7 dias após a vacinação consistiu principalmente em eventos de reatogenicidade (fadiga, dor ou eritema no local da injeção, calafrios, dor de cabeça e mialgia) ou linfadenopatia. Não foram observados eventos adversos, imediatos dentro de 30 minutos após a vacinação ou que levassem à retirada do estudo. Além de 1 caso de linfadenopatia, nenhum outro evento adverso de interesse clínico foi relatado (por exemplo, anafilaxia/hipersensibilidade, apendicite, paralisia de Bell, mio/pericardite).

A avaliação de segurança da vacina Comirnaty Bivalente BA.1 mostrou que a reatogenicidade foi majoritariamente leve a moderada e de curta duração. As reações adversas locais e sistêmicas solicitadas foram em sua maioria de gravidade leve a moderada, geralmente também de curta duração. As reações adversas solicitadas mais comuns após a administração da 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 eventos adversos (EAs) não solicitados foram consistentes com os eventos de reatogenicidade. Não foram relatados eventos adversos graves (SAEs) relacionados, desistências devido a EAs, miocardite/pericardite, anafilaxia ou mortes entre os participantes da população de segurança. Houve poucos eventos adversos de interesse clínico relatados em todos os grupos de vacinas. A linfadenopatia, com incidência $\leq 1,0\%$, foi identificada como uma reação adversa, causalmente associada à vacina. Nenhum caso de anafilaxia, miocardite/pericardite, apendicite ou paralisia de Bell foram relatados 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 Bivalente BA.4/BA.5 serem ainda pouco robustos, eles são, até o momento, consistentes com o perfil de segurança já conhecido da vacina Comirnaty (Comirnaty monovalente, original) já aprovada pela Anvisa. Adicionalmente, o perfil de segurança da vacina bivalente Comirnaty Bivalente BA.1, apesar dos dados limitados, também é consistente com o perfil de segurança já conhecido da vacina Comirnaty até o momento.

Assim, espera-se que o perfil de segurança da vacina Comirnaty Bivalente BA.4/BA.5 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.4/BA.5.

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 mais frequentemente em homens mais jovens.

O risco de miocardite após uma terceira ou quarta dose de reforço de Comirnaty e

Comirnaty Bivalente BA.4/BA.5 ainda não foi caracterizado.

4.6 Incertezas sobre riscos

Os dados de avaliação de segurança obtidos com as vacinas bivalentes atualizadas para subvariantes Ômicron, nos estudos clínicos que deram embasamento para avaliação do pedido de uso emergencial, são referentes a um período curto de acompanhamento, com mediana do tempo de acompanhamento de apenas 7 dias após a vacinação de reforço com Comirnaty Bivalente BA.4/BA.5 (dose 4) no estudo C4591044.

Os dados referentes à avaliação de segurança da vacinação de reforço com a Comirnaty Bivalente BA.1 (dose 4) teve acompanhamento médio de 1,4 mês no estudo C4591031, subestudo E. Além disto, o banco de dados de segurança da vacina Comirnaty Bivalente BA.4/BA.5 e Comirnaty Bivalente BA.1 conta com pequeno número de indivíduos avaliados (cerca de 600).

Doença COVID-19 aumentada associada à vacina

O risco de indivíduos vacinados com doses de reforço com a vacina Comirnaty Bivalente BA.4/BA.5 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.4/BA.5, 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 longo prazo

O perfil de segurança em longo prazo, associado à vacinação de reforço com Comirnaty Bivalente BA.4/BA.5 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.

Perfil de segurança em população especial

A eficácia, a segurança e a imunogenicidade da vacina não foram avaliadas em indivíduos imunocomprometidos, incluindo aqueles recebendo tratamento imunossupressor.

Gravidez, Fertilidade e Lactação

Ainda não há dados disponíveis sobre o uso de Comirnaty Bivalente BA.4/BA.5 durante a gravidez e durante a amamentação. Não se sabe se Comirnaty Bivalente BA.4/BA.5 tem impacto na fertilidade.

4.7 Conclusão Benefício/Risco

A vacina Comirnaty Bivalente BA.4/BA.5 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 perfil de benefício-risco em comparação com a vacina Comirnaty monovalente atualmente aprovada pela Anvisa e em uso no Brasil.

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 Original e Bivalente BA.1.

Os dados clínicos de imunogenicidade disponíveis, provenientes da avaliação clínica e não clínica da vacina Comirnaty Bivalente BA.4/BA.5, como dose de reforço (quarta dose), evidenciam benefício em termos de aumento na capacidade de geração de anticorpos neutralizantes contra todas as subvariantes Ômicron analisadas, ou seja, BA.1, BA.2, BA.4 e BA.5, que deverá resultar em aumento da proteção e da duração da proteção contra a Ômicron. Os dados clínicos e não clínicos obtidos com a vacina bivalente BA.1 também mostram melhora na capacidade de geração de anticorpos neutralizantes contra todas as subvariantes Ômicron analisadas, o que corrobora as conclusões sobre melhor reposta imune específica para variantes induzidas pelas vacinas atualizadas.

A eficácia relatada em estudos de mundo real da vacina Comirnaty contra a COVID-19 sintomática e a duração da proteção mostraram ser semelhantes entre adolescentes de 12 a 15 anos de idade e adultos ≥ 18 anos de idade durante a predominância da variante Ômicron.^{11,12} Esta similaridade já conhecida da eficácia da vacina Comirnaty em diferentes faixas etárias permite a extrapolação da aprovação da indicação da vacina Comirnaty Bivalente BA.4/BA.5 para a faixa etária de 12 a 18 anos.

Considerando o perfil de eficácia/efetividade já conhecidos da vacina Comirnaty monovalente atualmente aprovada pela Anvisa, é esperado que a vacina Comirnaty Bivalente BA.4/BA.5 seja 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.

O perfil de segurança e tolerabilidade da vacina Comirnaty Bivalente BA.4/BA.5, avaliada até 7 dias após a administração da vacina como dose de reforço e da vacina Comirnaty Bivalente BA.1, de até 1 mês após a vacinação, foi aceitável e consistente com o perfil de segurança conhecido da vacina Comirnaty atualmente aprovada. Os dados de segurança obtidos de estudos clínicos com a Comirnaty Bivalente BA.4/BA.5 ainda são preliminares, porém o conhecimento sobre o perfil de segurança da vacina Comirnaty, proveniente de dados de estudos clínicos randomizados e controlados e dados de pós mercado, é atualmente bastante robusto. A revisão dos dados de segurança pós-autorização confirma que a avaliação benefício/risco geral continua favorável para o uso da vacina Comirnaty. Considerando também que a composição, produção e estratégias de controle de qualidade da vacina Comirnaty Bivalente BA.4/BA.5 e da Comirnaty são altamente similares, a totalidade de evidências permite concluir que o perfil de segurança da vacina Comirnaty Bivalente BA.4/BA.5 é aceitável.

A eficácia e efetividade da vacina Comirnaty Bivalente BA.4/BA.5 serão avaliadas pelos desenvolvedores em estudos clínicos que estão em andamento e em estudos clínicos que estão planejados. A imunogenicidade e segurança da vacina também continuam sendo avaliadas em estudos clínicos em andamento para fornecer dados mais robustos. A empresa solicitante informa que apresentará para a Anvisa os dados provenientes destes estudos assim que disponíveis.

Assim é possível concluir, com base na totalidade das evidências científicas disponíveis, que os benefícios conhecidos e potenciais da vacina Comirnaty Bivalente BA.4/BA.5 superam os seus riscos conhecidos e potenciais para a prevenção de COVID -19 em indivíduos com 12 anos de idade ou mais, quando administrada como dose de reforço 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). Accessed in September 2022.
- 3 Weekly epidemiological update on COVID-19 - 17 August 2022. Available at: <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.
- 4 FIOCRUZ. Dashboard Genomahcov. Available at: <https://www.genomahcov.fiocruz.br/dashboard-pt/> 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 Khan K, Karim F, Cele S, et al. Ómicron infection enhances Delta antibody immunity in vaccinated persons. *Nature* 607(7918) (2022):356-9.
- 7 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
- 8 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>. Updated on 17 June 2022. Accessed in September 2022.
- 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. Accessed in September 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 Ómicron 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 Ómicron 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 Ómicron and Delta Variants. *JAMA*. 2022. 15;327(7):639-51.
- 15 Epidemiological Week 40 • 2/10 10/10/2022. Available at: <https://www.gov.br/saude/pt-br/centraisdeconteudo/publicacoes/boletins/epidemiologicos/covid-19/2022/boletimepidemiologico-no-134-boletim-coecoronavirus/view> Accessed in October 2022
- 16 Ministry of Health. Coronavirus Brazil Panel. Available at: <https://covid.saude.gov.br/> Accessed in October 2022.
- 17 FIOCRUZ. Dashboard Genomahcov. Available at:

5 TERMO DE COMPROMISSO

Conforme previsão dada pela RDC n° 475/2021, a aprovação de uso emergencial da vacina Comirnaty bivalente BA.4/BA.5 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°	Relatório de validação do ensaio utilizado para avaliação de anticorpos neutralizantes relacionados à Ômicron BA.4/BA.5 nos estudos clínicos em andamento	31/12/2022	até 60 dias após o recebimento da documentação
2°	Resultados parciais do estudo clínico em andamento C4591044, para avaliação de imunogenicidade e segurança da vacina Comirnaty Bivalente BA.4/BA.5	31/12/2022	até 60 dias após o recebimento da documentação
3°	Resultados finais do estudo clínico em andamento C4591044, para avaliação de imunogenicidade e segurança da vacina Comirnaty Bivalente BA.4/BA.5	19/05/2023	até 60 dias após o recebimento da documentação
4°	Resultados de estudos de avaliação de efetividade da vacina Comirnaty Bivalente BA.4/BA.5	19/05/2023	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.4/BA.5) – Comirnaty Bivalente BA.4/BA.5 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.