



R1

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

## PARECER PÚBLICO DE AVALIAÇÃO DO MEDICAMENTO – APROVAÇÃO

<b>Empresa</b>	Wyeth Indústria Farmacêutica Ltda
<b>C.N.P.J.</b>	61.072.393/0001-33
<b>Assunto</b>	Ampliação de uso – indivíduos com idade igual ou superior a 12 anos
<b>Princípio Ativo</b>	Vacina Covid-19
<b>Nome Comercial</b>	Comirnaty®

### 1. Introdução

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

O objetivo da solicitação da empresa foi o de ampliar o uso da vacina Comirnaty® para indivíduos com idade igual ou superior a 12 anos.

Para tanto, foram apresentados dados provenientes do estudo clínico C4591001, no qual foram incluídas coortes pediátricas de 12 a 15 anos.

A indicação e a posologia propostas para BNT162b2 (30 µg) são:

- Indicação: imunização ativa para prevenir a doença COVID-19 causada pelo vírus SARS-CoV-2, em indivíduos a partir de 12 anos de idade.
- Posologia: Comirnaty® é administrada na dose de 0,3 mL por via intramuscular após diluição como uma série primária de 2 doses. As 2 doses iniciais são administradas com 3 semanas de intervalo, seguidas por uma terceira dose administrada pelo menos 3 semanas após a segunda dose.



## 2. Sumário das características do medicamento

Categoria: Produto Biológico.

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

A empresa Wyeth Indústria Farmacêutica Ltda solicitou a ampliação de uso para crianças a partir de 12 anos de idade do produto Comirnaty® (vacina covid-19) na vigência da RDC 413/2021.

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

Excipientes: di-hexildecanoato de di-hexilaminobutanol, ditetradecilmetoxipoli(etileno)glicolacetamida, levoalfafosfatidilcolina distearoila, colesterol, sacarose, cloreto de sódio, cloreto de potássio, fosfato de sódio dibásico di-hidratado, fosfato de potássio monobásico, água para injetáveis, hidróxido de sódio e ácido clorídrico<sup>a</sup>.

<sup>a</sup> = para ajuste de pH.

A ampliação de uso é aplicável à seguintes apresentações comerciais:

- 225 MCG SUS DIL INJ CT 195 FA VD INC X 0,45ML
- 225 MCG SUS INJ CT 5 FA VD INC X 2,25ML
- 225 MCG SUS INJ CT 10 FA VD INC X 2,25ML
- 225 MCG SUS INJ CT 25 FA VD INC X 2,25ML

### 2.2. Informações gerais do medicamento

O medicamento é de venda sob prescrição médica

#### a) Indicações terapêuticas

Comirnaty® é indicado para a imunização ativa para prevenir a doença COVID-19 causada pelo vírus SARS-CoV-2 em indivíduos com idade igual ou superior a 12 anos.

Anteriormente, Comirnaty® estava aprovado para uso a partir de 16 anos de idade.

#### b) Modo de administração e posologia

A vacina Comirnaty® deve ser administrada por via intramuscular.

A dose para indivíduos a partir de 12 anos de idade é de 30 µg, correspondendo a 0,3ml do produto após diluição.

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

## 3. Dados de segurança e eficácia



### 3.1 Dados de eficácia/ segurança de estudos clínicos:

Dados clínicos são fornecidos nesta submissão acerca da eficácia, imunogenicidade e segurança e tolerabilidade da vacina em comparação com o placebo administrado a participantes adolescentes saudáveis de 12-15 anos de idade, em comparação com adultos em grupos de 16-25 anos de idade e 16-55 anos de idade.

Os dados fornecidos são derivados de um único estudo de registro, Fase 1/2/3 Estudo C4591001, conduzido sob uma Aplicação de Novo Medicamento Investigacional (IND) nos Estados Unidos (EUA). Os dados de apoio são apresentados a partir do primeiro estudo de determinação de dose em humanos (FIH), Estudo de Fase 1/2 BNT162-01, conduzido na Alemanha sob uma Aplicação de Teste Clínico (CTA).

A experiência clínica refletida nesta submissão representa aproximadamente 2.200 participantes de 12 a 15 anos de idade e aproximadamente 26.000 participantes de 16 a 55 anos de idade, incluindo indivíduos com infecções estáveis e comorbidades comuns que representam características da população do mundo real.

A presente submissão para apoiar o uso de Comirnaty (30 µg) em indivíduos com 12 anos de idade ou mais é baseada em segurança, imunobridging e dados descritivos de eficácia do estudo pivotal C4591001 de Fase 3 com participantes de 12 a 15 anos de idade que têm um tempo mediano de acompanhamento de pelo menos 2 meses após a dose 2.

As análises de eficácia são definidas pelos eventos observados nos participantes da Fase 2/3 do Estudo C4591001, com idade  $\geq$  12 anos.

As análises pré-especificadas foram conduzidas em 94 casos COVID-19 confirmados (data de corte de dados de análise provisória: 04 de novembro de 2020) e 170 casos confirmados (data de corte de dados de análise final: 14 de novembro de 2020). Análises descritivas de casos confirmados em indivíduos de 12 a 15 anos de idade durante o acompanhamento cegado foram conduzidas com data de corte de dados de 13 de março de 2021.

As análises de imunogenicidade de adolescentes de 12-15 anos de idade incluíram teste de não inferioridade (NI) para adultos jovens de 16-25 anos de idade no Estudo C4591001 com base em dados até 1 mês após a Dose 2.

Os dados de segurança estão sendo coletados cumulativamente no Estudo C4591001 e estão disponíveis até a data de corte de dados (13 de março de 2021). Os dados de segurança são apresentados até 1 mês após a Dose 2 e até a data limite de dados para acompanhamento cegado. Os principais desfechos clínicos de Fase 3 e análises apresentadas nesta submissão são fornecidos para as seguintes faixas etárias de participantes:

- Adolescentes (12-15 anos de idade): *imunobridging* e segurança (mediana  $\geq$  2 meses de acompanhamento)
- Adultos jovens (16-25 anos de idade): grupo de referência para imunogenicidade de 12-15 anos e comparações de análises descritivas de segurança
- Adultos (16-55 anos de idade): protocolo especificado estratificado por idade de 'adulto mais jovem', para fornecer dados de segurança de referência de análises de participantes com acompanhamento de longo prazo. Observa-se que esses dados são para fins comparativos e não incluem uma avaliação de segurança totalmente independente.



### 3.1.1 Estudo Clínico

Título do Estudo: *Interim Report – Adolescents: A Phase 1/2/3, Placebo-Controlled, Randomized, Observer-Blind, Dose- Finding Study to Evaluate the Safety, Tolerability, Immunogenicity, and Efficacy of SARS-COV-2 RNA Vaccine Candidates Against COVID-19 in Healthy Individuals*

Número de Protocolo: C4591001

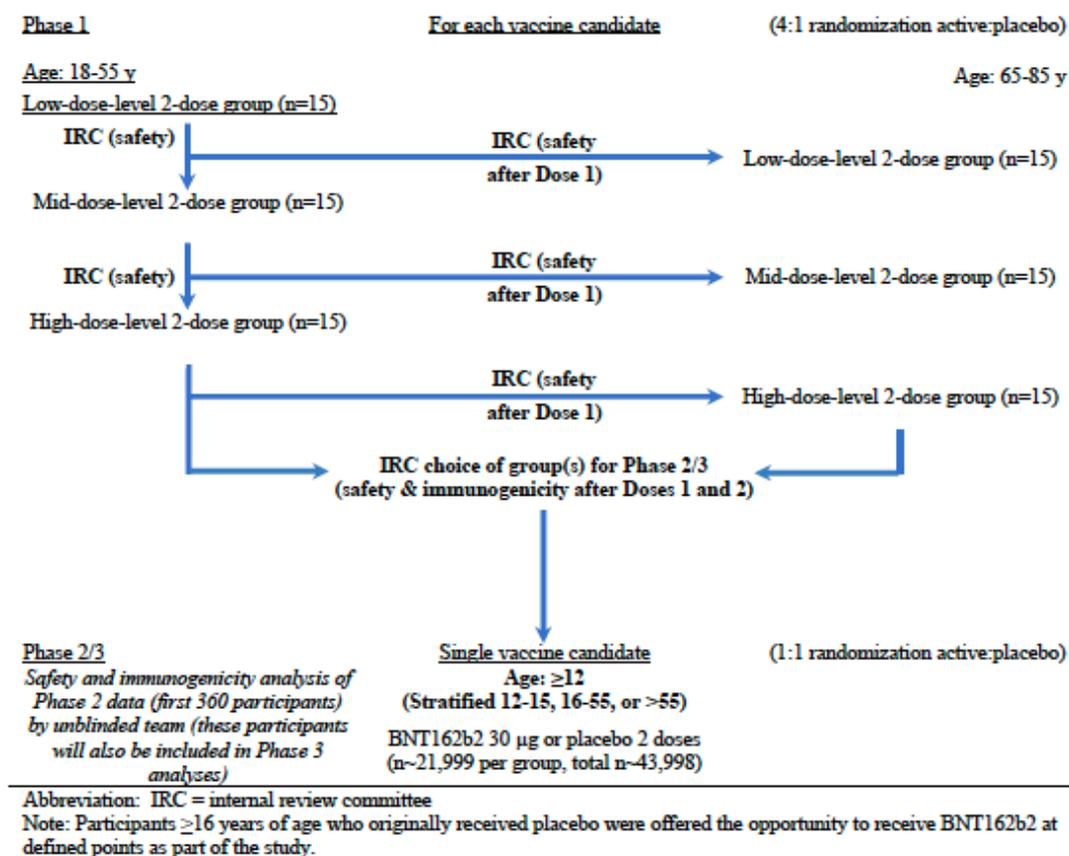
Data de corte: 13/03/2021

Desenho do Estudo C4591001:

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

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

**Figure S1. Study Schema**





### Cegamento do estudo:

Foi quebrado o cegamento desse estudo em estágios, uma vez que todos os participantes tiveram o cegamento quebrado individualmente ou quando concluída sua visita de estudo de 6 meses após a Dose 2, como segue:

Fase 1 (após a visita 8).

Fase 2/3,  $\geq 16$  anos de idade (após a Visita 4).

Fase 3, 12 a 15 anos de idade (após a Visita 4).

Os adolescentes de 12 a 15 anos de idade permaneceram cegados neste estudo, já que a elegibilidade para a vacinação com BNT162b2 em todos os mercados/regiões é atualmente para 16 anos de idade ou mais. Observa-se que alguns participantes na faixa etária de 12 a 15 anos completaram 16 anos de idade após a inscrição no estudo e, portanto, tornaram-se elegíveis para desvinculação da atribuição de tratamento e vacinação sob o uso de emergência ou autorização condicional em seu país/região.

Os participantes da fase 3 em andamento do estudo têm  $\geq 12$  anos de idade (estratificados como 12 a 15, 16 a 55 ou  $> 55$  anos de idade). O estrato de 12 a 15 anos compreendeu até aproximadamente 2.200 participantes inscritos em centros de investigação selecionados. Foi planejado inscrever um mínimo de 40% dos participantes no estrato  $> 55$  anos de idade. Os participantes da Fase 3 foram randomizados 1: 1 para receber vacina ativa ou placebo.

As análises de eficácia para a parte da Fase 2/3 do estudo foram orientadas por eventos. A análise provisória pré-especificada foi realizada em 94 casos COVID-19 avaliáveis acumulados (data de corte de dados: 04 de novembro de 2020), e a análise final foi realizada em 170 casos COVID-19 avaliáveis acumulados (data de corte de dados: 14 de novembro de 2020). Estes dados são relatados no relatório clínico (CSR) provisório da análise final datado de 03 de dezembro de 2020 e incluiu todos os participantes do estudo nas populações de eficácia  $\geq 12$  anos de idade.

No momento da análise final de eficácia, poucos participantes de 12 a 15 anos de idade haviam se inscrito no estudo, e nenhum caso de COVID-19 relatado neste grupo de idade acumulado naquela época. As análises de eficácia atualizadas durante o período de acompanhamento cegado controlado por placebo foram conduzidas em casos acumulados no grupo de 12 a 15 anos de idade até a data de corte de dados de 13 de março de 2021. O relatório apresentado continha as análises de todos os casos confirmados de COVID-19 e quaisquer casos que atendessem aos critérios definidos pelo protocolo e pelo CDC para doença grave para participantes de 12 a 15 anos de idade.

A não inferioridade (NI) da resposta imune ao BNT162b2 profilático em participantes de 12 a 15 anos de idade à resposta em participantes de 16 a 25 anos de idade foi avaliada com base no GMR de títulos neutralizantes de SARS-CoV-2 1 mês após a Dose 2 usando uma margem de não inferioridade (NI) de 1,5 vez.

Os dados de segurança são incluídos para adolescentes de 12 a 15 anos de idade até 1 mês após a Dose 2 e para a data de corte de dados (13 de março de 2021) e incluem comparações descritivas para participantes (subconjunto de reatogenicidade) no grupo de 16 a 25 anos de idade. Os dados de segurança de participantes de 16 a 55 anos de idade são incluídos para fins comparativos, e uma avaliação de segurança independente completa deste grupo de idade junto com participantes  $> 55$  anos de idade será relatada separadamente em um momento posterior.

Está previsto que os participantes participem por aproximadamente 26 meses.

### Avaliação de Eficácia e Imunogenicidade:



A eficácia (pré-especificada) foi avaliada para casos potenciais de COVID-19 e descrita no relatório de estudo clínico (CSR) provisório do estudo C4591001 de análise final datado de 03 de dezembro de 2020. A análise provisória pré-especificada foi conduzida em 94 casos COVID-19 avaliáveis acumulados (data de corte de dados: 04 de novembro de 2020), e a análise final foi realizada em 170 casos COVID-19 avaliáveis (data de corte de dados: 14 de novembro de 2020). Essas análises incluíram dados de todos os participantes em grupos de idade da Fase 3 (12-15, 16-55 e > 55 anos de idade) no momento das análises. As análises de desfecho de eficácia primária e secundária pré-especificadas foram concluídas por protocolo em 14 de novembro de 2020, e nenhum teste de hipótese formal adicional de casos COVID-19 clinicamente confirmados está planejado. No momento da análise final, havia poucos participantes de 12 a 15 anos de idade inscritos no estudo e nenhum caso de COVID-19 relatado nessa faixa etária naquela época (14 de novembro de 2020). No relatório apresentado nessa petição, a eficácia foi avaliada com base em todos os casos em participantes de 12 a 15 anos de idade acumulados em acompanhamento cego até uma data de corte de dados de 13 de março de 2021.

COVID-19 confirmado: presença de pelo menos 1 dos seguintes sintomas e SARS-CoV-2 NAAT-positivo durante, ou dentro de 4 dias antes ou após, o período sintomático, seja no laboratório central ou em uma instalação de teste local (usando um teste aceitável):

- Febre;
- Tosse ou agravamento da tosse;
- Falta de ar ou sua piora;
- Calafrios;
- Dor muscular ou sua piora;
- Perda de paladar ou olfato;
- Dor de garganta;
- Diarreia;
- Vômito.

A segunda definição, que pode ser atualizada à medida que se aprende mais sobre COVID-19, inclui os seguintes sintomas adicionais definidos pelo CDC (listados em <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/symptoms-testing/symptoms.html>)

### **Análise Estatística:**

**Análise de eficácia:** A avaliação de eficácia na parte da Fase 2/3 do estudo foi conduzida por eventos. A eficácia da vacina (VE) com relação ao primeiro desfecho primário de eficácia foi avaliada na primeira análise provisória (pelo menos 62 casos) em 94 casos (data de corte de dados: 04 de novembro de 2020) e atendeu aos critérios de sucesso no primeiro desfecho primário. Na análise final (pelo menos 164 casos), a eficácia da vacina com relação a todos os desfechos de eficácia foi avaliada em 170 casos COVID-19 avaliáveis (data de corte de dados: 14 de novembro de 2020) para ambos os desfechos de eficácia primários e secundários. Nenhum teste de hipótese formal adicional de casos COVID-19 clinicamente confirmados está planejado.

A avaliação de VE de BNT162b2 foi realizada para casos COVID-19 confirmados observados pelo menos 7 dias após o recebimento da Dose 2 em diante entre os participantes sem ou com ou sem evidência sorológica ou virológica antes ou durante o regime de vacinação (até 7 dias após o recebimento de a segunda dose) de infecção anterior por SARS-CoV-2. A VE foi estimada em 100%



$\times (1 - \text{IRR})$ , onde IRR foi a razão da taxa de doença COVID-19 no grupo BNT162b2 para a taxa de doença correspondente no grupo placebo.

As análises de eficácia atualizadas durante o acompanhamento cegado controlado por placebo foram conduzidas para participantes de 12 a 15 anos de idade com base na data de corte de dados de 13 de março de 2021. A estimativa pontual de VE no período de acompanhamento cego e associado IC 95 % foi derivado usando o método Clopper Pearson ajustado para o tempo de vigilância. Além da definição do protocolo de COVID-19 grave, análises de suporte usando a definição do CDC de COVID-19 grave também foram realizadas.

Análise de imunogenicidade: Para participantes randomizados para os grupos BNT162b2 sem evidência sorológica ou virológica (até 1 mês após o recebimento da segunda dose) de infecção anterior por SARS-CoV-2, o GMR de 50% de títulos neutralizantes SARS-CoV-2 em participantes de 12 a 15 anos de idade para aqueles em participantes de 16 a 25 anos de idade e ICs de 95% bicaudal foram fornecidos 1 mês após a Dose 2 para avaliação NI. O GMR e seu IC de 95% bicaudal foram derivados calculando as diferenças nas médias e ICs na escala logarítmica natural dos títulos com base na distribuição *t* de *Student* e, em seguida, exponenciando os resultados. A diferença nas médias na escala logarítmica natural foi de 12 a 15 anos menos de 16 a 25 anos. A não inferioridade foi declarada se o limite inferior do IC de 95% bicaudal para o GMR fosse maior que 0,67, usando a margem NI de 1,5 vezes. Além disso, a diferença nas porcentagens de participantes (12 a 15 anos - 16 a 25 anos) alcançando um aumento  $\geq 4$  vezes nos títulos neutralizantes de SARSCoV-2 desde antes da vacinação até 1 mês após a Dose 2 ter sido fornecida. O IC de 95% bicaudal associado para a diferença na porcentagem foi calculado usando o método de Miettinen e Nurminen.

Para resultados de imunogenicidade dos títulos neutralizantes de SARS-CoV-2, o GMT foi calculado junto com os ICs de 95% associados. O GMT foi calculado como a média dos resultados do ensaio após fazer a transformação do logaritmo e, em seguida, exponencializar os meios para expressar os resultados na escala original. Os ICs de 95% bicaudais foram obtidos tomando as transformações de log dos resultados do ensaio, calculando os ICs de 95% com referência à distribuição *t* de *Student* e, em seguida, exponenciando os limites de confiança.

O GMFR foi calculado exponenciando a média da diferença dos resultados do ensaio transformados logaritmicamente (ponto de tempo posterior - ponto de tempo anterior). Os ICs bicaudais foram obtidos calculando os ICs usando a distribuição *t* de *Student* para a diferença média dos resultados do ensaio transformados logaritmicamente e exponenciando os limites de confiança.

Os ICs exatos de 95% para desfechos binários foram calculados usando a distribuição F (método de Clopper-Pearson).

Os títulos abaixo do limite inferior de quantificação (LLOQ) ou denotados como abaixo do nível de quantificação (BLQ) foram definidos como  $0,5 \times \text{LLOQ}$  para análise.

Análise de segurança: O objetivo de segurança primário foi avaliado por um resumo descritivo da estatística para reações locais, eventos sistêmicos e EAs/SAEs para cada grupo de vacina. Uma abordagem de 3 camadas foi usada para resumir os EAs na Fase 2/3. Sob esta abordagem, os EAs foram classificados em 1 de 3 níveis:

- Os eventos de Nível 1 são eventos pré-especificados de importância clínica e são identificados em uma lista no Plano de Revisão de Segurança do produto; não há EAs Nível 1 identificados para este programa.



- Os eventos de Nível 2 eram aqueles que não eram de Nível 1, mas eram considerados “relativamente comuns”; um termo preferido (PT) da MedDRA é definido como um evento de Nível 2 se houver pelo menos 1% dos participantes com o termo EA em pelo menos 1 grupo de vacina.
- Os eventos de Nível 3 eram aqueles que não eram de Nível 1 nem de Nível 2.

## **Resultados:**

### **Disposição dos participantes e demografia:**

#### Participantes de 12 a 15 anos de idade:

As características da população de estudo são fornecidas para adolescentes de 12 a 15 anos de idade, e aquelas de adultos jovens de 16 a 25 anos de idade são incluídas para comparação. Observa-se que para análises de parâmetros de segurança de adolescentes que incluíram dados comparativos de adultos jovens, o grupo de adultos jovens analisado foi o subconjunto de reatogenicidade (ou seja, aqueles participantes no grupo de adultos jovens que completaram um e-diário para reatogenicidade além de relato de EA).

A disposição de adolescentes (12 a 15 anos de idade) e adultos jovens (16 a 25 anos) foi semelhante nos grupos BNT162b2 e placebo durante 1 mês após a Dose 2. A maioria dos participantes foi randomizada em ambos os grupos etários ( $\geq 97,4\%$ ) Dose 1 e Dose 2. Entre os adolescentes, 7 participantes (0,6%) no grupo BNT162b2 e 17 participantes (1,5%) no grupo placebo interromperam o período de vacinação e continuam no estudo para acompanhamento de segurança. A maioria dos participantes de todas as faixas etárias completou a visita 1 mês após a Dose 2 ( $\geq 94,5\%$ ). Entre os adolescentes que interromperam o período de vacinação, mas continuaram no estudo até 1 mês após a visita da Dose 2, 2 participantes interromperam devido a EAs, ambos no grupo BNT162b2 (pirexia considerada pelo investigador como relacionada à intervenção do estudo e ansiedade não relacionada/depressão) e nenhum no grupo do placebo.

Nenhum adolescente no BNT162b2 e 2 participantes no grupo de placebo se retiraram do estudo antes da visita de 1 mês após a Dose 2.

A duração mediana de acompanhamento para adolescentes foi  $> 2$  meses após a Dose 2. Quase todos (98,3%) os participantes adolescentes tiveram pelo menos 1 mês de acompanhamento após a Dose 2, e 1.308 de 2.260 adolescentes inscritos (57,9%) tiveram pelo menos 2 meses de acompanhamento após a Dose 2.

Quarenta e nove participantes adolescentes retiraram-se do período de vacinação quando completaram 16 anos de idade após entrar no estudo e tornaram-se elegíveis para não cegamento para receber a vacinação BNT162b2; destes, 19/49 receberam a Dose 3 e a Dose 4 (BNT162b2).

Os participantes originalmente randomizados para placebo que receberam a Dose 3 de BNT162b2 (por protocolo) continuaram em acompanhamento no estudo aberto, mas seus dados foram censurados no momento da quebra do cegamento no que diz respeito às análises nesta submissão. As informações para esses participantes são fornecidas para SAEs ou outros EAs significativos.

As características demográficas para adolescentes (12 a 15 anos de idade) e adultos jovens (16 a 25 anos de idade) foram semelhantes nos grupos BNT162b2 e placebo correspondentes na população de segurança. No geral, a maioria dos participantes adolescentes no grupo BNT162b2 era de brancos (85,9%), com 4,6% de participantes negros e 6,4% de participantes asiáticos, e outros grupos raciais eram  $< 3,0\%$ . Havia 11,7% de participantes hispânicos / latinos. A mediana de idade no grupo BNT162b2 foi de 14,0 anos e 50,1% eram do sexo masculino. Adolescentes obesos (com base no



índice de massa corporal específico para idade e sexo) representaram 11,3% (grupo de placebo) a 12,6% (grupo de BNT162b2) desse grupo de idade na população de segurança.

As características demográficas dos adolescentes e adultos jovens no subconjunto da reatogenicidade foram semelhantes às da população de segurança.

#### Participantes de 16 a 55 anos de idade:

A disposição dos participantes adultos randomizados (16 a 55 anos de idade) foi semelhante nos grupos BNT162b2 e placebo durante o período de acompanhamento cego. A maioria dos participantes randomizados (97,7%) recebeu a Dose 1 e a Dose 2. Houve 278 (2,1%) participantes no grupo BNT162b2 e 388 (3,0%) participantes no grupo placebo que interromperam o período de vacinação. A maioria dos participantes (95,8%) completou a visita de 1 mês após a Dose 2 e 25,5% dos participantes do grupo BNT162b2 completaram a visita de 6 meses após a Dose 2 (25,5%) na data de corte de dados. Houve 608 participantes nos grupos BNT162b2 e placebo que foram retirados do estudo (2,0% e 2,7%, respectivamente), principalmente devido à perda de acompanhamento (1,2%) ou retirada por sujeito (0,9%).

A duração do acompanhamento foi  $\geq 4$  meses após a Dose 2 para 57,8% dos participantes adultos (16 a 55 anos de idade) durante o período de acompanhamento cego controlado por placebo. A partir da data de corte de dados (13 de março de 2021), a proporção de participantes nesta faixa etária com acompanhamento cegado até pelo menos 6 meses após a Dose 2 incluiu 10,4% no grupo BNT162b2 e 8,2% no grupo placebo. Quando o tempo total de exposição da Dose 2 até a data de corte dos dados é considerado, 6.666 participantes nessa faixa etária (51,0%) tiveram  $\geq 6$  meses de tempo de acompanhamento.

As características demográficas para adultos de fase 2/3 no grupo de 16 a 55 anos de idade foram semelhantes nos grupos BNT162b2 e placebo. No geral, a maioria dos participantes adultos eram brancos (78,2%), com 11,0% participantes negros e 5,4% participantes asiáticos, e outros grupos raciais eram  $< 6,0\%$ . Havia 30,8% de participantes hispânicos/latinos. A mediana de idade foi de 40,0 anos e 49,9% dos participantes eram do sexo masculino. Adultos obesos representaram 33,7% dessa população de segurança.

#### **Resultados de Eficácia:**

Análises descritivas de eficácia foram conduzidas para o grupo de adolescentes em casos acumulados durante o período de acompanhamento cegado até a data de corte de dados (13 de março de 2021).

No grupo de adolescentes, em análises de eficácia na população de eficácia avaliável com base em casos relatados de pelo menos 7 dias após a Dose 2 até a data de corte de dados (13 de março de 2021) a eficácia da vacina (VE) observada foi de 100% (IC 95%: 75,3%; 100%) para indivíduos sem evidência de infecção prévia por SARS-CoV-2 antes e durante o regime de vacinação, e 100% (IC 95% bicaudal: 78,1%; 100%) para aqueles com ou sem evidência de infecção prévia por SARS-CoV-2 antes e durante o regime de vacinação (vide quadro a seguir).



<b>First COVID-19 occurrence from 7 days after Dose 2 in adolescents 12 through 15 years of age without evidence of prior SARS-CoV-2 infection*</b>			
	<b>Pfizer-BioNTech COVID-19 Vaccine N<sup>a</sup>=1005 Cases n<sup>1</sup><sup>b</sup> Surveillance Time<sup>c</sup> (n<sup>2</sup><sup>d</sup>)</b>	<b>Placebo N<sup>a</sup>=978 Cases n<sup>1</sup><sup>b</sup> Surveillance Time<sup>c</sup> (n<sup>2</sup><sup>d</sup>)</b>	<b>Vaccine Efficacy % (95% CI)<sup>e</sup></b>
Adolescents 12 through 15 years of age	0 0.154 (1001)	16 0.147 (972)	100.0 (75.3, 100.0)
<b>First COVID-19 occurrence from 7 days after Dose 2 in adolescents 12 through 15 years of age with or without evidence of prior SARS-CoV-2 infection</b>			
	<b>Pfizer-BioNTech COVID-19 Vaccine N<sup>a</sup>=1119 Cases n<sup>1</sup><sup>b</sup> Surveillance Time<sup>c</sup> (n<sup>2</sup><sup>d</sup>)</b>	<b>Placebo N<sup>a</sup>=1110 Cases n<sup>1</sup><sup>b</sup> Surveillance Time<sup>c</sup> (n<sup>2</sup><sup>d</sup>)</b>	<b>Vaccine Efficacy % (95% CI)<sup>e</sup></b>
Adolescents 12 through 15 years of age	0 0.170 (1109)	18 0.163 (1094)	100.0 (78.1, 100.0)

Note: Confirmed cases were determined by Reverse Transcription-Polymerase Chain Reaction (RT-PCR) and at least 1 symptom consistent with COVID-19 (symptoms included: fever; new or increased cough; new or increased shortness of breath; chills; new or increased muscle pain; new loss of taste or smell; sore throat; diarrhea; vomiting).

\* Participants who had no evidence of past SARS-CoV-2 infection (i.e., N-binding antibody [serum] negative at Visit 1 and SARS-CoV-2 not detected by NAAT [nasal swab] at Visits 1 and 2), and had negative NAAT (nasal swab) at any unscheduled visit prior to 7 days after Dose 2 were included in the analysis.

- N = Number of participants in the specified group.
- n<sup>1</sup> = Number of participants meeting the endpoint definition.
- Total surveillance time in 1000 person-years for the given endpoint across all participants within each group at risk for the endpoint. Time period for COVID-19 case accrual is from 7 days after Dose 2 to the end of the surveillance period.
- n<sup>2</sup> = Number of participants at risk for the endpoint.
- Confidence interval (CI) for vaccine efficacy is derived based on the Clopper and Pearson method adjusted for surveillance time.

A análise de eficácia para a população de Dose 1 totalmente disponível (intenção de tratar modificada), incluiu 3 casos no grupo BNT162b2 e 35 casos no grupo de placebo, com uma eficácia da vacina (VE) observada de 91,6% (IC 95% bicaudal: 73,5%; 98,4%), e sem casos relatados no grupo BNT162b2 a partir de  $\geq 11$  dias após a Dose 1 (vide tabela a seguir).



**Table 19. Vaccine Efficacy – First COVID-19 Occurrence After Dose 1 – Blinded Placebo-Controlled Follow-up Period – Subjects 12 Through 15 Years of Age – Dose 1 All-Available Efficacy Population**

Efficacy Endpoint Subgroup	Vaccine Group (as Randomized)				VE (%)	(95% CI <sup>e</sup> )
	BNT162b2 (30 µg) (N <sup>a</sup> =1131)		Placebo (N <sup>a</sup> =1129)			
	n1 <sup>b</sup>	Surveillance Time <sup>c</sup> (n2 <sup>d</sup> )	n1 <sup>b</sup>	Surveillance Time <sup>c</sup> (n2 <sup>d</sup> )		
First COVID-19 occurrence after Dose 1	3	0.257 (1120)	35	0.250 (1119)	91.6	(73.5, 98.4)
After Dose 1 to before Dose 2	3		12		75.0	(7.4, 95.5)
After Dose 1 to <11 days after Dose 1	3		4		25.0	(-343.3, 89.0)
≥11 Days after Dose 1 to before Dose 2	0		8		100.0	(41.4, 100.0)
Dose 2 to 7 days after Dose 2	0		5		100.0	(-9.1, 100.0)
≥7 Days after Dose 2	0		18		100.0	(77.3, 100.0)
≥7 days after Dose 2 to <2 Months after Dose 2	0		16		100.0	(74.1, 100.0)
≥2 Months after Dose 2 to <4 Months after Dose 2	0		2		100.0	(-432.5, 100.0)

Abbreviation: VE = vaccine efficacy.  
a. N = number of subjects in the specified group.  
b. n1 = Number of subjects meeting the endpoint definition.  
c. Total surveillance time in 1000 person-years for the given endpoint across all subjects within each group at risk for the endpoint. Time period for COVID-19 case accrual is from Dose 1 to the end of the surveillance period.  
d. n2 = Number of subjects at risk for the endpoint.  
e. Confidence interval (CI) for VE is derived based on the Clopper and Pearson method (adjusted for surveillance time for overall row).

PFIZER CONFIDENTIAL SDTM Creation: 25MAR2021 (19:19) Source Data: adc19ef Table Generation: 30MAR2021 (22:24)  
(Cutoff Date: 13MAR2021, Snapshot Date: 25MAR2021) Output File:  
/nda2\_unblinded/C4591001\_BLA/adc19ef\_ve\_cov\_pd1\_peds\_aai

Nenhum caso grave foi relatado na faixa etária de 12 a 15 anos na data de corte.

No geral, estes dados de eficácia apoiam fortemente o uso de Comirnaty em adolescentes de 12-15 anos de idade.

### Conclusões de Eficácia - Adolescentes de 12 a 15 anos de idade

As análises descritivas de eficácia foram conduzidas para o grupo de adolescentes em casos acumulados durante o período de acompanhamento cegado até a data de corte de dados de 13 de março de 2021. No grupo de adolescentes, nas análises de eficácia na população de eficácia avaliável com base em casos relatados por pelo menos 7 dias após a Dose 2 até a data de corte de dados (13 de março de 2021), a VE observada foi de 100% (IC 95%: 75,3%, 100%) para indivíduos sem evidência de infecção prévia por SARS-CoV-2 antes e durante o regime de vacinação, e 100% (IC de 95% bilateral: 78,1%, 100%) para aqueles com ou sem evidência de infecção prévia por SARS-CoV-2 antes e durante o regime de vacinação.

A análise de eficácia para a população de Dose 1 totalmente disponível (intenção de tratar modificada), incluiu 3 casos no grupo BNT162b2 e 35 casos no grupo de placebo, com uma VE observada de 91,6% (IC de 95% nos dois lados: 73,5%, 98,4%), sem casos relatados no grupo BNT162b2 a partir de ≥11 dias após a Dose 1.

Nenhum caso grave foi relatado na faixa etária de 12 a 15 anos na data de corte.

No geral, estes dados de eficácia apoiam o uso de BNT162b2 em adolescentes de 12-15 anos de idade.



### **Resultados de Imunogenicidade (12 a 15 anos de idade):**

Para análises de imunogenicidade, foi planejada a seleção de uma amostra aleatória de 280 participantes no grupo BNT162b2 para cada um dos dois grupos de idade como um subconjunto de imunogenicidade para a avaliação da não-inferioridade (NI). Para manter o cegamento do pessoal do laboratório, 50 participantes em cada grupo de placebo também foram selecionados aleatoriamente de cada um dos dois grupos de idade para o teste de sorologia.

A população de imunogenicidade avaliável da Dose 2 para adolescentes de 12-15 anos de idade incluiu 209 participantes no grupo BNT162b2 e 36 participantes no grupo de placebo, e para jovens adultos de 16-25 anos de idade incluiu 186 participantes no grupo BNT162b2 e 32 participantes no grupo do placebo.

### **Razão de Média Geométrica (GMR) de Títulos Neutralizantes**

A resposta imune a BNT162b2 em 50% dos títulos neutralizantes SARS-CoV-2 (1 mês após a Dose 2) em adolescentes de 12-15 anos de idade não foi inferior (e na verdade excedeu) a resposta imune em adultos jovens de 16-25 anos de idade, o que sugere *immunobridging* em adolescentes no estudo pivotal C4591001. A razão de GMT (títulos médios geométricos) de adolescentes para adultos jovens foi de 1,76 (IC de 95% bicaudal: 1,47; 2,10), atendendo ao critério de não inferioridade (NI) de 1,5 vezes (ou seja, limite inferior do IC de 95% bicaudal para  $GMR > 0,67$ ). Digno de nota, o limite inferior do IC de 95% bilateral para o GMR é  $> 1$ , o que indica uma resposta estatisticamente maior em adolescentes do que em adultos jovens (vide tabela a seguir).

**Table 20. Summary of Geometric Mean Ratio – NT50 – Comparison of Subjects 12 Through 15 Years of Age to Subjects 16 Through 25 Years of Age (Immunogenicity Subset) – Subjects Without Evidence of Infection up to 1 Month After Dose 2 – Dose 2 Evaluable Immunogenicity Population**

Assay	Dose/ Sampling Time Point <sup>a</sup>	Vaccine Group (as Randomized)					12-15 Years/16-25 Years Met Noninferiority Objective <sup>e</sup> (Y/N)
		BNT162b2 (30 µg)					
		12-15 Years			16-25 Years	GMR <sup>d</sup> (95% CI <sup>b</sup> )	
n <sup>b</sup>	GMT <sup>c</sup> (95% CI <sup>b</sup> )	n <sup>b</sup>	GMT <sup>c</sup> (95% CI <sup>b</sup> )				
SARS-CoV-2 neutralization assay - NT50 (titer)	2/1 Month	190	1239.5 (1095.5, 1402.5)	170	705.1 (621.4, 800.2)	1.76 (1.47, 2.10)	Y

Abbreviations: GMR = geometric mean ratio; GMT = geometric mean titer; LLOQ = lower limit of quantitation;

NT50 = 50% neutralizing titer; SARS-CoV-2 = severe acute respiratory syndrome coronavirus 2.

Note: Subjects who had no serological or virological evidence (up to 1 month after receipt of the last dose) of past SARS-CoV-2 infection (ie, N-binding antibody [serum] negative at Visit 1 and SARS-CoV-2 not detected by NAAT [nasal swab] at Visits 1 and 2), and had negative NAAT (nasal swab) at any unscheduled visit up to 1 month after Dose 2 were included in the analysis.

a. Protocol-specified timing for blood sample collection.

b. n = Number of subjects with valid and determinate assay results for the specified assay at the given dose/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  $0.5 \times \text{LLOQ}$ .

d. GMRs and 2-sided 95% CIs were calculated by exponentiating the mean difference of the logarithms of the titers (Group 1 [12-15 years] – Group 2 [16-25 years]) and the corresponding CI (based on the Student t distribution).

e. Noninferiority is declared if the lower bound of the 2-sided 95% CI for the GMR is greater than 0.67.

PFIZER CONFIDENTIAL SDTM Creation: 25MAR2021 (23:25) Source Data: adva Table Generation: 27MAR2021 (04:54)

(Cutoff Date: 13MAR2021, Snapshot Date: 25MAR2021) Output File: ./nda2\_unblinded/C4591001\_BLA/adva\_s001\_gmr\_ped\_ev\_eval

### **Resposta Sorológica**

Entre os participantes sem evidência anterior de infecção por SARS-CoV-2 até 1 mês após a Dose 2 de BNT162b2, altas proporções (97,9% de adolescentes e 100,0% de adultos jovens) tiveram um



aumento  $\geq 4$  vezes (resposta sorológica) em 50% de títulos de neutralização SARS-CoV -2 antes da vacinação até 1 mês após a Dose 2. A diferença nas proporções de participantes que tiveram um aumento  $\geq 4$  vezes entre os dois grupos de idade (adolescentes - adultos jovens) foi de -2,1% (IC de 95% bicaudal: -6,0%, 0,9%), vide tabela a seguir.

**Table 21. Number (%) of Subjects Achieving a  $\geq 4$ -Fold Rise From Before Vaccination to Each Subsequent Time Point 1 Month After Dose 2 – NT50 – Comparison of Subjects 12 Through 15 Years of Age to Subjects 16 Through 25 Years of Age (Immunogenicity Subset) – Subjects Without Evidence of Infection up to 1 Month After Dose 2 – Dose 2 Evaluable Immunogenicity Population**

Assay	Dose/ Sampling Time Point <sup>a</sup>	Vaccine Group (as Randomized)				Difference (95% CI) <sup>f</sup>	
		BNT162b2 (30 µg)					
		12-15 Years		16-25 Years		%	
N <sup>b</sup>	n <sup>c</sup> (%) (95% CI) <sup>d</sup>	N <sup>b</sup>	n <sup>c</sup> (%) (95% CI) <sup>d</sup>				
SARS-CoV-2 neutralization assay - NT50 (titer)	2/1 Month	143	140 (97.9) (94.0, 99.6)	124	124 (100.0) (97.1, 100.0)	-2.1	(-6.0, 0.9)

Abbreviations: LLOQ = lower limit of quantitation; NT50 = 50% neutralizing titer; SARS-CoV-2 = severe acute respiratory syndrome coronavirus 2.

Note: Subjects who had no serological or virological evidence (up to 1 month after receipt of the last dose) of past SARS-CoV-2 infection (ie, N-binding antibody [serum] negative at Visit 1 and SARS-CoV-2 not detected by NAAT [nasal swab] at Visits 1 and 2), and had negative NAAT (nasal swab) at any unscheduled visit up to 1 month after Dose 2 were included in the analysis.

Note: Baseline assay results below the LLOQ were set to LLOQ in the analysis.

a. Protocol-specified timing for blood sample collection.

b. N = number of subjects with valid and determinate assay results for the specified assay both before vaccination and at the given dose/sampling time point. These values are the denominators for the percentage calculations.

c. n = Number of subjects with  $\geq 4$ -fold rise from before vaccination for the given assay at the given dose/sampling time point.

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

e. Difference in proportions, expressed as a percentage (12-15 years – 16-25 years).

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

PFIZER CONFIDENTIAL SDTM Creation: 25MAR2021 (23:25) Source Data: adva Table Generation: 27MAR2021 (05:56)

(Cutoff Date: 13MAR2021, Snapshot Date: 25MAR2021) Output File: /nda2\_unblinded/C4591001\_BLA/adva\_s003\_4fold\_ped\_eval

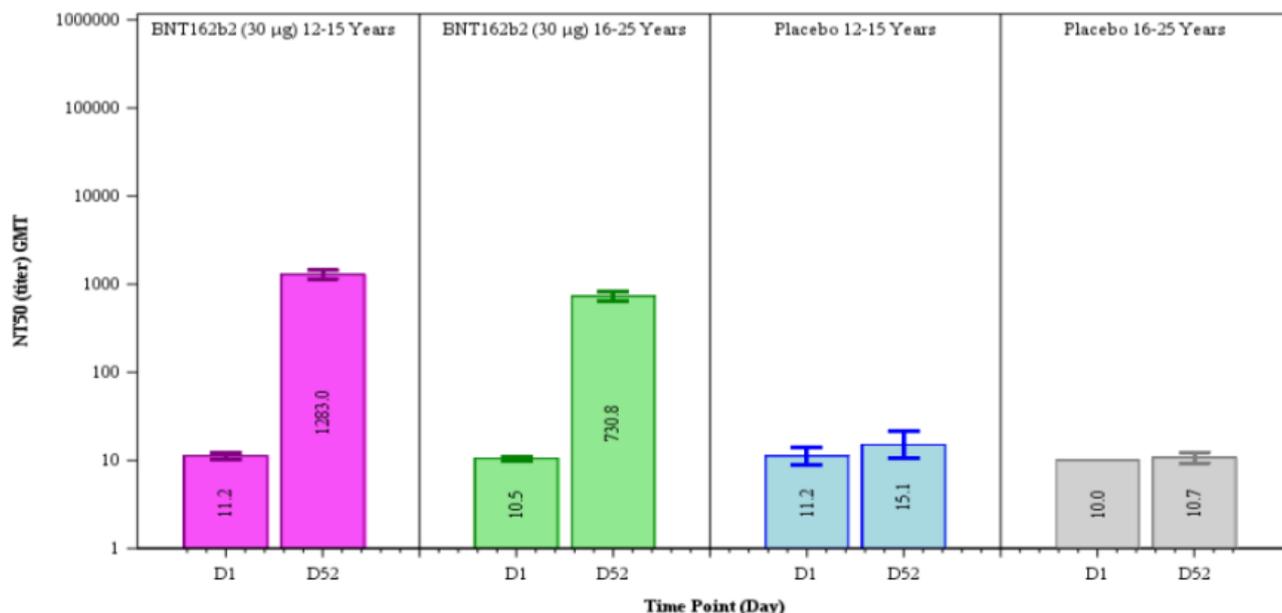
### Títulos Médios Geométricos (GMTs):

Um mês após a Dose 2 (Dia 52) de BNT162b2, aumentos substanciais acima da linha de base em 50% de títulos neutralizantes SARS-CoV-2 (GMTs) foram observados em ambos os grupos de idade, com uma maior magnitude do aumento no grupo de adolescentes em comparação com o grupo de adultos jovens.

Os GMTs neutralizantes em adolescentes 1 mês após a Dose 2 foram aproximadamente 1,76 vezes o do grupo de adultos jovens. Como esperado, os GMTs neutralizantes foram baixos em ambos os grupos de placebo.



**Figure 1. Geometric Mean Titers: SARS-CoV-2 Neutralization Assay – NT50 – Subjects 12-15 and 16-25 Years of Age (Immunogenicity Subset) – Dose 2 Evaluable Immunogenicity Population**



Abbreviations: D = day; GMT = geometric mean titer; NT50 = 50% neutralizing titer; SARS-CoV-2 = severe acute respiratory syndrome coronavirus 2.  
Note: Number within each bar denotes geometric mean titer.  
PFIZER CONFIDENTIAL SDTM Creation: 25MAR2021 (23:25) Source Data: adva Table Generation: 27MAR2021 (04:54)  
(Cutoff Date: 13MAR2021, Snapshot Date: 25MAR2021) Output File: /nda2\_unblinded/C4591001\_BLA/adva\_f002\_sars\_50\_ped

### Títulos Médios Geométricos (GMTs) em relação à linha de base de *status* SARS-CoV-2

A vacinação com BNT162b2 induziu um aumento da resposta imunológica (GMTs) 1 mês após a Dose 2 para todos os participantes, independentemente do estado inicial de SARS-CoV-2 positivo ou negativo. Adolescentes com resultados positivos para SARS-CoV-2 no início do estudo tinham GMTs neutralizantes de 50% do SARS-CoV-2 aproximadamente 1,89 vezes maiores do que os adolescentes com resultados negativos no início do estudo.

Um padrão semelhante foi observado para SARS-CoV-2 positivo *versus* negativo em adultos jovens.



**Table 8. Summary of Geometric Mean Titers, by Baseline SARS-CoV-2 Status – NT50 – Subjects 12 Through 15 and 16 Through 25 Years of Age (Immunogenicity Subset) – Dose 2 Evaluable Immunogenicity Population**

Assay	Dose/ Sampling Time Point <sup>a</sup>	Baseline SARS-CoV-2 Status <sup>b</sup>	Vaccine Group (as Randomized)							
			BNT162b2 (30 µg)				Placebo			
			12-15 Years	16-25 Years	12-15 Years	16-25 Years	n <sup>c</sup>	GMT <sup>d</sup> (95% CI <sup>d</sup> )	n <sup>c</sup>	GMT <sup>d</sup> (95% CI <sup>d</sup> )
SARS-CoV-2 neutralization assay - NT50 (titer)	1/Prevax	ALL	155	11.2 (10.3, 12.3)	136	10.5 (9.9, 11.2)	29	11.2 (8.9, 14.0)	24	10.0 (10.0, 10.0)
		POS	8	54.1 (19.7, 148.7)	5	38.6 (6.4, 232.9)	1	251.0 (NE, NE)	0	NE (NE, NE)
		NEG	146	10.3 (9.7, 10.9)	131	10.0 (10.0, 10.0)	27	10.0 (10.0, 10.0)	24	10.0 (10.0, 10.0)
	2/1 Month	ALL	207	1283.0 (1139.6, 1444.5)	185	730.8 (646.7, 825.8)	36	15.1 (10.7, 21.4)	32	10.7 (9.3, 12.4)
		POS	10	2342.2 (1308.7, 4191.8)	8	1439.2 (727.1, 2848.7)	2	191.0 (1.2, 30873.6)	1	10.0 (NE, NE)
		NEG	192	1239.2 (1096.6, 1400.5)	177	708.7 (626.4, 802.0)	33	13.1 (9.7, 17.7)	31	10.8 (9.3, 12.5)

Abbreviations: COVID-19 = coronavirus disease 2019; GMT = geometric mean titer; LLOQ = lower limit of quantitation;

NAAT = nucleic acid amplification test; N-binding = SARS-CoV-2 nucleoprotein-binding; NE = not estimable; NEG = negative;

NT50 = 50% neutralizing titer; POS = positive; Prevax = before vaccination; SARS-CoV-2 = severe acute respiratory syndrome coronavirus 2.

a. Protocol-specified timing for blood sample collection.

b. POS = positive N-binding antibody result at Visit 1, positive NAAT result at Visit 1, or medical history of COVID-19. NEG = negative N-binding antibody result at Visit 1, negative NAAT result at Visit 1, and no medical history of COVID-19. ALL = irrespective of baseline SARS-CoV-2 status, including missing baseline status.

c. n = Number of subjects with valid and determinate assay results for the specified assay at the given dose/sampling time point.

d. 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.

PFIZER CONFIDENTIAL SDTM Creation: 25MAR2021 (23:25) Source Data: adva Table Generation: 27MAR2021 (04:54)

(Cutoff Date: 13MAR2021, Snapshot Date: 25MAR2021) Output File: /nda2\_unblinded/C4591001\_BLA/adva\_s001\_gm\_ped\_eval

### Aumento da Média Geométrica (GMFRs):

Os GMFRs de 50% dos títulos SARS-CoV-2 neutralizantes do soro de antes da vacinação até 1 mês após a Dose 2 de BNT162b2 foram robustos, com uma magnitude maior de aumento no grupo de adolescentes (118,3) em comparação com o grupo de adultos jovens (71,2).

### Taxa de Resposta Sorológica

As proporções de participantes com um aumento  $\geq 4$  vezes nos 50% dos títulos SARS-CoV-2 neutralizantes desde antes da vacinação até 1 mês após a Dose 2 de BNT162b2 (taxa de resposta sorológica) foram 98,1% em adolescentes e 99,3% em adultos jovens. Como esperado, muito poucos participantes do placebo alcançaram um aumento  $\geq 4$  vezes nos títulos neutralizantes de SARS-CoV-2 antes de 1 mês após a Dose 2.



**Table 10. Number (%) of Subjects Achieving a  $\geq 4$ -Fold Rise From Before Vaccination to Each Subsequent Time Point, by Baseline SARS-CoV-2 Status – NT50 – Subjects 12 Through 15 and 16 Through 25 Years of Age (Immunogenicity Subset) – Dose 2 Evaluable Immunogenicity Population**

Assay	Dose/ Sampling Time Point <sup>a</sup>	Baseline SARS-CoV-2 Status <sup>b</sup>	Vaccine Group (as Randomized)							
			BNT162b2 (30 µg)				Placebo			
			12-15 Years		16-25 Years		12-15 Years		16-25 Years	
N <sup>c</sup>	n <sup>d</sup> (%) (95% CI) <sup>e</sup>	N <sup>c</sup>	n <sup>d</sup> (%) (95% CI) <sup>e</sup>	N <sup>c</sup>	n <sup>d</sup> (%) (95% CI) <sup>e</sup>	N <sup>c</sup>	n <sup>d</sup> (%) (95% CI) <sup>e</sup>			
SARS-CoV-2 neutralization assay - NT50 (titer)	2/1 Month	ALL	154	151 (98.1) (94.4, 99.6)	135	134 (99.3) (95.9, 100.0)	29	1 (3.4) (0.1, 17.8)	24	1 (4.2) (0.1, 21.1)
		POS	8	8 (100.0) (63.1, 100.0)	5	4 (80.0) (28.4, 99.5)	1	0 (0.0) (0.0, 97.5)	0	0 (NE) (NE, NE)
		NEG	145	142 (97.9) (94.1, 99.6)	130	130 (100.0) (97.2, 100.0)	27	1 (3.7) (0.1, 19.0)	24	1 (4.2) (0.1, 21.1)

Abbreviations: LLOQ = lower limit of quantitation; NE = not estimable; NT50 = 50% neutralizing titer; SARS-CoV-2 = severe acute respiratory syndrome coronavirus 2.  
Note: Baseline assay results below the LLOQ were set to LLOQ in the analysis.

a. Protocol-specified timing for blood sample collection.

b. POS = positive N-binding antibody result at Visit 1, positive NAAT result at Visit 1, or medical history of COVID-19. NEG = negative N-binding antibody result at Visit 1, negative NAAT result at Visit 1, and no medical history of COVID-19. ALL = irrespective of baseline SARS-CoV-2 status, including missing baseline status

c. N = number of subjects with valid and determinate assay results for the specified assay both before vaccination and at the given dose/sampling time point. These values are the denominators for the percentage calculations.

d. n = Number of subjects with  $\geq 4$ -fold rise from before vaccination for the given assay at the given dose/sampling time point.

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

PFIZER CONFIDENTIAL SDTM Creation: 25MAR2021 (23:25) Source Data: adva Table Generation: 27MAR2021 (06:29)

(Cutoff Date: 13MAR2021, Snapshot Date: 25MAR2021) Output File: /nda2\_unblinded/C4591001\_BLA/adva\_s001\_4fold\_ped\_eval

### Taxa de Resposta Sorológica em relação à linha de base de *status* SARS-CoV-2

Adolescentes com SARS-CoV-2 positivo ou negativo no início do estudo tiveram taxas de resposta sorológica semelhantes (100,0% vs 97,9%).

### Conclusões da imunogenicidade - adolescentes de 12 a 15 anos de idade

A resposta imune ao BNT162b2 sobre 50% de títulos neutralizantes SARS-CoV-2 em adolescentes de 12-15 anos de idade foi não inferior (e de fato excedeu) a resposta imune em adultos jovens de 16-25 anos de idade, o que apoia *immunobridging* para adolescentes no estudo principal C4591001. Aumentos substanciais em relação à linha de base em GMTs neutralizantes e altas taxas de resposta sorológica foram observados 1 mês após a Dose 2 em ambos os grupos de idade, e foram observados para participantes com *status* positivo e negativo de SARS-CoV-2 na linha de base. A grande maioria dos participantes que receberam BNT162b2 em ambos os grupos de idade alcançou um aumento  $\geq 4$  vezes de antes da vacinação até 1 mês após a Dose 2.

### Discussão e Conclusão Geral sobre a Eficácia em adolescentes de 12 a 15 anos de idade

Atualmente, não há correlação sorológica de proteção para Covid-19. No entanto, o mecanismo de ação proposto para esta vacina, ou seja, que os anticorpos neutralizantes são cruciais para a proteção, torna o *immunobridging*, para uma população a qual a eficácia foi demonstrada, uma estratégia razoável para garantir a eficácia em adolescentes. Geralmente, os adolescentes têm respostas imunológicas mais elevadas à vacinação em comparação com os adultos, o que foi demonstrado por exemplo, para as vacinas contra o HPV. Este foi o caso também para esta vacina Covid-19. A taxa de



resposta sorológica foi não inferior (97% vs 100%) e os GMTs foram de fato superiores, o que não era inesperado.

Especificamente, 1 mês após a Dose 2 de BNT162b2 (data de corte 13-Mar-2021), um aumento substancial no GMT de 50% de títulos neutralizantes SARS-CoV-2 foi observado em grupos de 12-15 anos e 16-25 anos (independentemente do estado inicial de SARS-CoV-2), com uma magnitude de aumento maior (1,76 vezes) no grupo de adolescentes em comparação com o grupo de adultos jovens. Isto é esperado, uma vez que uma melhor resposta imunológica já foi observada em adolescentes com outras vacinas. Estes resultados mostram que a resposta imune em 50% de títulos neutralizantes de SARS-CoV-2 em adolescentes foi não inferior à resposta imune em participantes de 16-25 anos e é ainda maior (limite inferior de IC 95% para GMR de 1,47 atingiu o critério de NI de 1,5 e foi  $> 0,67$ ), que fornece o *immunobridging* entre adolescentes e adultos jovens.

Além disso, GMFRs de 50% dos títulos neutralizantes de SARS-CoV-2 do soro de antes da vacinação até 1 mês após a dose 2 foram maiores no grupo de adolescentes (GMFR 118,3 (IC 95% - 101,4; 137,9) do que no grupo de 16-25 anos (GMFR 71,2 (IC 95% 61,3; 82,7) e foram maiores em participantes que eram negativos no início do estudo em comparação com aqueles positivos no início do estudo (independentemente da idade do grupo).

Uma alta proporção de participantes (97,9% dos adolescentes e 100,0% dos adultos jovens) teve um aumento  $\geq 4$  vezes nos títulos neutralizantes de 50% da SARS-CoV-2 (resposta sorológica) em ambos os grupos de idade antes da vacinação até 1 mês após a Dose 2 .

Os dados de eficácia de 1.983 participantes com idades entre 12-15 anos sem evidência de infecção por SARS-CoV-2 antes de 7 dias após a dose 2 mostraram uma eficácia observada de BNT162b2 de 100% (CI95% 75,3, 100%) na prevenção de COVID-19 ocorrendo pelo menos 7 dias após a dose 2 (0 casos COVID-19 no grupo BNT0162b2 *versus* 16 casos COVID-19 no grupo placebo). A mesma VE (100% (IC95% 78,1, 100) foi observada em adolescentes com ou sem evidência de infecção antes de 7 dias após a dose 2.

Além disso, a VE observada na população totalmente disponível com Dose 1 foi de 100% (41,4; 100) no intervalo a partir de 11 dias após a dose 1 até antes da dose 2 (0 casos no grupo BNT0162b2 *versus* 8 casos COVID-19 em o grupo placebo).

A eficácia contra o Covid-19 sintomático foi demonstrada na faixa etária de 12-15 anos. O tamanho do efeito estava de acordo com o observado em adultos em geral, o que também foi antecipado com base nos dados de imunogenicidade. Embora houvesse poucos casos no estudo (16 na análise primária), todos ocorreram no grupo de placebo. Como era de se esperar, nenhum caso grave ocorreu no estudo já que o risco de doenças graves aumenta com o aumento da idade.

A duração da proteção é desconhecida em adolescentes, bem como em adultos. A eficácia para prevenção de infecção assintomática não foi avaliada. A eficácia contra a transmissão seria de grande interesse para prever o impacto da vacina contra a circulação da SARS-CoV-2, particularmente entre adolescentes.

De acordo com o CHMP-EMA, e a ANVISA é de mesma opinião, os dados de eficácia disponíveis são insuficientes para fazer uma conclusão definitiva sobre a eficácia / duração a longo prazo da proteção induzida pela vacina e a eficácia contra a infecção assintomática; estas incertezas foram destacadas, o que levou à recomendação do CHMP para que sejam tratadas de forma adequada após a autorização. Os resultados (provisórios) devem ser apresentados assim que disponíveis.



Pode-se concluir que Comirnaty protege indivíduos de 12-15 anos de idade contra COVID-19 sintomático com base em respostas imunes não inferiores, bem como em uma análise exploratória convincente de eficácia.

### **Resultados de Segurança**

- Participantes de 12 a 15 anos de idade:

Os dados da Fase 3 de aproximadamente 2.200 adolescentes de 12 a 15 anos de idade com um tempo médio de acompanhamento de pelo menos 2 meses após a Dose 2 demonstraram que BNT162b2 administrado na dose de 30 µg foi seguro e bem tolerado. A segurança em adultos jovens de 16 a 25 anos de idade (subconjunto de reatogenicidade) foi avaliada para comparação descritiva.

#### **Reatogenicidade**

A reatogenicidade (reações locais e eventos sistêmicos) foi avaliada por meio de um diário eletrônico em todos os adolescentes de 12 a 15 anos de idade até 7 dias após cada dose. O número de participantes adolescentes (12-15 anos de idade) com dados do diário eletrônico foi N = 1131 no grupo BNT162b2 e N = 1129 no grupo placebo após a Dose 1, e N = 1124 no grupo BNT162b2 e N = 1117 no grupo de placebo após a Dose 2.

Os participantes adultos jovens (16-25 anos de idade) no subconjunto de reatogenicidade com dados do e-diário incluíram N = 539 no grupo BNT162b2 e N = 564 no grupo placebo após a Dose 1, e N = 526 no grupo BNT162b2 e N = 537 no grupo de placebo após a Dose 2.

Para a reatogenicidade local, durante o período de relato do diário eletrônico de reatogenicidade, os participantes foram solicitados a avaliar vermelhidão, inchaço e dor no local da injeção e registrar os sintomas no diário eletrônico de reatogenicidade. Se uma reação local persistisse além do final do período do diário eletrônico de reatogenicidade após a vacinação, o participante era solicitado a relatar essa informação. Vermelhidão e inchaço foram medidos e registrados em unidades de dispositivo de medição (intervalo: 1 a 21) e, em seguida, categorizados durante a análise como ausente, leve, moderado ou grave com base na escala de classificação. A dor no local da injeção foi avaliada pelo participante como ausente, leve, moderada ou intensa de acordo com a escala de classificação.

Para a reatogenicidade sistêmica, durante o período de relatório do diário eletrônico de reatogenicidade, os participantes foram solicitados a avaliar vômitos, diarreia, dor de cabeça, fadiga, calafrios, dor muscular nova ou agravada e dor nas articulações nova ou agravada e registrar os sintomas na reatogenicidade e-diário. Os sintomas foram avaliados pelo participante como ausentes, leves, moderados ou graves de acordo com a escala de graduação. A temperatura foi coletada no diário eletrônico de reatogenicidade à noite, diariamente, durante o período de relato do diário eletrônico de reatogenicidade e em qualquer momento durante os períodos de coleta de dados do diário eletrônico de reatogenicidade quando houve suspeita de febre. Febre foi definida como uma temperatura oral  $\geq 38,0$  ° C. A temperatura mais alta para cada dia foi registrada no e-diário de reatogenicidade.

#### **Reações locais**

No grupo BNT162b2, dor no local da injeção foi relatada com mais frequência em adolescentes e adultos jovens, e a frequência foi semelhante após a Dose 1 e após a Dose 2 de BNT162b2 em adolescentes (86,2% vs 78,9%) e em adultos jovens (83,4% vs 77,5%), mostrado na Figura a seguir.



No grupo do placebo, a dor no local da injeção após as Doses 1 e 2 foi semelhante em adolescentes (23,3% e 17,9%, respectivamente) e adultos jovens (15,9% e 12,1%, respectivamente).

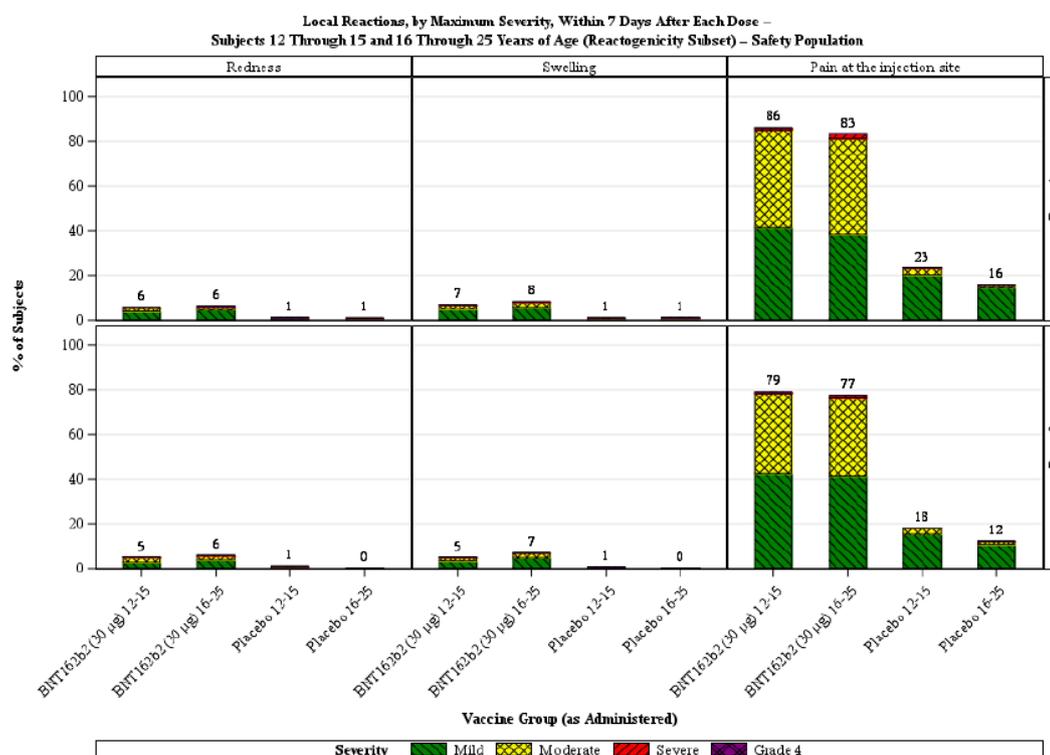
No grupo BNT162b2, as frequências de vermelhidão e inchaço foram semelhantes entre adolescentes e adultos jovens após as doses 1 e 2 (Figura a seguir). As frequências de vermelhidão foram geralmente baixas e inalteradas após a Dose 1 em comparação com a Dose 2 de BNT162b2 em adolescentes (5,8% vs 5,0%) e em adultos jovens (6,4% vs 5,7%). As frequências de inchaço foram igualmente baixas e ligeiramente reduzidas após a Dose 1 em comparação com a Dose 2 de BNT162b2 em adolescentes (6,9% vs 4,9%) e em adultos jovens (8,3% vs 6,8%). No grupo de placebo, vermelhidão e inchaço foram raros nos grupos de adolescentes ( $\leq 1,1\%$ ) e adultos jovens ( $\leq 1,1\%$ ) após as Doses 1 e 2.

Após a primeira e a segunda dose e em ambos os grupos etários, a maioria das reações locais foi de gravidade leve ou moderada. Reações locais graves foram relatadas com pouca frequência e com menor incidência em adolescentes ( $\leq 1,5\%$ ) em comparação com adultos jovens ( $\leq 3,4\%$ ) nos grupos BNT162b2 e placebo após qualquer dose. Nenhuma reação local de Grau 4 foi relatada em qualquer grupo de idade.

Em todos os grupos de idade, o início médio de todas as reações locais após qualquer dose de BNT162b2 foi do dia 1 ao dia 3 (o dia 1 foi o dia da vacinação) e resolveu com uma duração média de 1-3 dias.



Figure 4. Participants Reporting Local Reactions, by Maximum Severity, Within 7 Days After Each Dose – Reactogenicity Subset for Phase 2/3 Analysis – Safety Population by Age Group: 12-15 Years and 16-25 Years



Note: Number above each bar denotes percentage of subjects reporting the reaction with any severity.  
 PFIZER CONFIDENTIAL SDTM Creation: 25MAR2021 (19:22) Source Data: adfacevd Table Generation: 27MAR2021 (01:55)  
 (Cutoff Date: 13MAR2021, Snapshot Date: 25MAR2021) Output File: /nda2\_unblinded/C4591001\_BLA/adce\_f001\_lt\_max\_ped

### Eventos sistêmicos

Os eventos sistêmicos foram geralmente semelhantes em frequência e gravidade em adolescentes em comparação com adultos jovens (Figura a seguir), com frequências e gravidade aumentando com o número de doses para a maioria dos eventos, com exceção de vômitos e diarreia que foram relatados com pouca frequência e em incidências semelhantes após cada dose e dores musculares e articulares relatadas com maior frequência em adultos jovens. Os eventos sistêmicos no grupo de adolescentes em comparação com o grupo de adultos jovens, em ordem decrescente de frequência por dose (Dose 1 vs Dose 2), foram:

- fadiga: adolescentes (60,1% vs 66,2%) em comparação com adultos jovens (59,9% vs 65,6%);
- dor de cabeça: adolescentes (55,3% vs 64,5%) em comparação com adultos jovens (53,9% vs 60,9%);
- calafrios: adolescentes (27,6% vs 41,5%) em comparação com adultos jovens (25,0% vs 40,0%);
- dor muscular: adolescentes (24,1% vs 32,4%) em comparação com adultos jovens (26,9% vs 40,8%);
- dor nas articulações: adolescentes (9,7% vs 15,8%) em comparação com adultos jovens (13,2% vs 21,9%);
- febre: adolescentes (10,1% vs 19,6%) em comparação com adultos jovens (7,3% vs 17,2%);



- vômito: relatado com pouca frequência em ambos os grupos de idade e semelhante após qualquer dose;

- diarreia: notificada com pouca frequência em ambos os grupos etários e semelhante após qualquer uma das doses.

Os eventos sistêmicos foram geralmente relatados com menos frequência nos grupos de placebo *versus* BNT162b2.

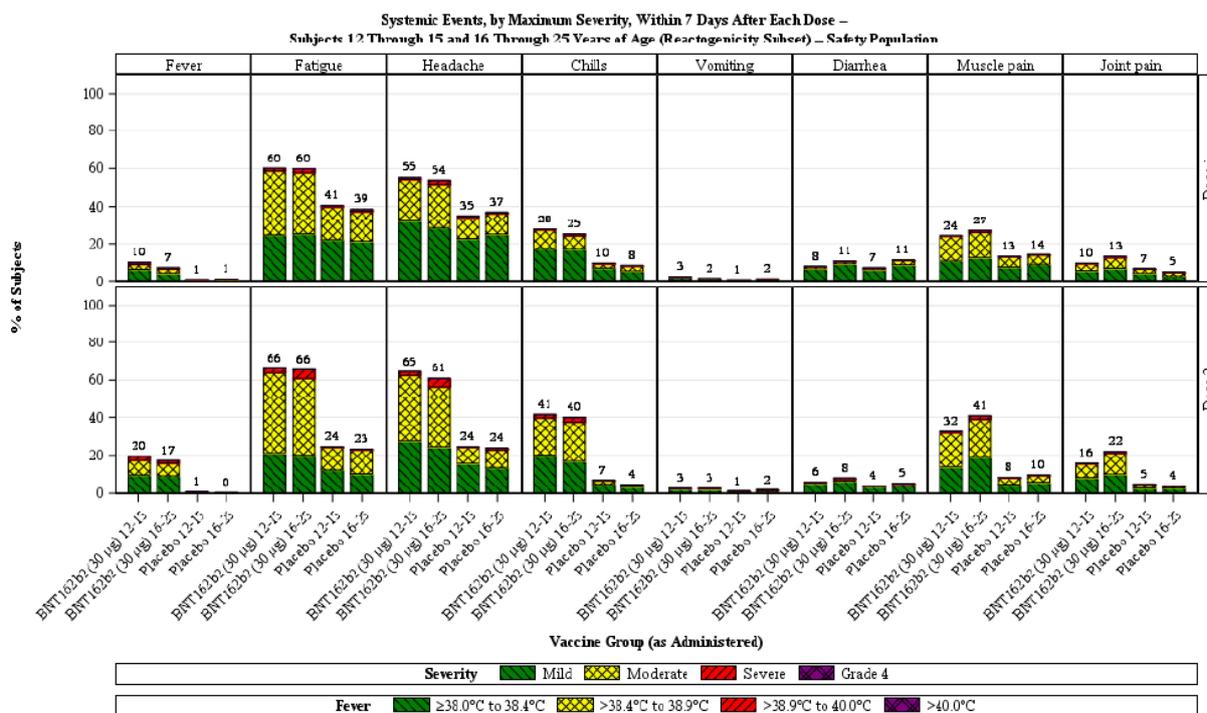
Após a Dose 1 e a Dose 2, o uso de antipiréticos/analgésicos foi semelhante em adolescentes (36,6% e 50,8%) e em adultos jovens (31,5% e 45,7%), e o uso de medicamentos aumentou em ambos os grupos de idade após a Dose 2 em comparação com após a Dose 1. O uso de antipirético/analgésico foi menos frequente no grupo placebo do que no grupo BNT162b2 e foi semelhante após a Dose 1 e a Dose 2 nos grupos de adolescente e adulto jovem com placebo (variando de 8,8% a 11,9%).

Após a primeira e a segunda dose e em ambos os grupos de idade, a maioria dos eventos sistêmicos foi de gravidade leve ou moderada. Eventos sistêmicos graves foram relatados com pouca frequência e com menor incidência em adolescentes ( $\leq 3,5\%$ ) em comparação com adultos jovens ( $\leq 6,0\%$ ) nos grupos BNT162b2 e placebo após qualquer dose. Um adolescente no grupo BNT162b2 teve pirexia de Grau 4 ( $40,4^{\circ}\text{C}$ ) no Dia 2 após a Dose 1, com a temperatura voltando ao normal no Dia 4; também foi relatado como um EA.

Em todos os grupos de idade, o início médio para todos os eventos sistêmicos após qualquer dose de BNT162b2 foi do dia 1 ao dia 4 (o dia 1 foi o dia da vacinação). Os eventos sistêmicos foram resolvidos após cada dose com uma duração média de 1 dia, exceto fadiga e calafrios que foram resolvidos em uma média de 1-2 dias.



Figure 6. Participants Reporting Systemic Events, by Maximum Severity, Within 7 Days After Each Dose – Reactogenicity Subset for Phase 2/3 Analysis – Safety Population by Age Group: 12-15 Years and 16-25 Years



Note: Number above each bar denotes percentage of subjects reporting the event with any severity.  
 Note: Subject C4591001 1077 10771278 (13 years of age) experienced systemic events, including a temperature of 40.4°C, on the day of Dose 2. Since these events were recorded as adverse events and not in the electronic diary (e-diary), they do not appear in this output.  
 PFIZER CONFIDENTIAL SDTM Creation: 25MAR2021 (19:22) Source Data: adfavevd Table Generation: 27MAR2021 (01:55)  
 (Cutoff Date: 13MAR2021, Snapshot Date: 25MAR2021) Output File: /nda2\_unblinded/C4591001\_BLA/adce\_f001\_se\_max\_ped

Os eventos sistêmicos mais comuns foram fadiga, dor de cabeça, calafrios e dores musculares. Observa-se que a febre foi relatada em 10% dos adolescentes após a primeira dose e em 20% após a segunda dose, o que é mais alto do que o relatado para adultos jovens (conforme descrito anteriormente) e adultos. A maioria dos eventos sistêmicos resolveu em 3 dias e foi de intensidade leve a moderada. A frequência de indivíduos que experimentaram eventos sistêmicos como fadiga, cefaleia, calafrios e febre foi, em geral, um pouco maior do que o descrito para a população adulta.

### Eventos Adversos (EAs)

Os períodos de tempo e grupos de análise de segurança para o estudo são apresentados na Figura a seguir. Os resultados de EAs são do período de acompanhamento cegado controlado por placebo:

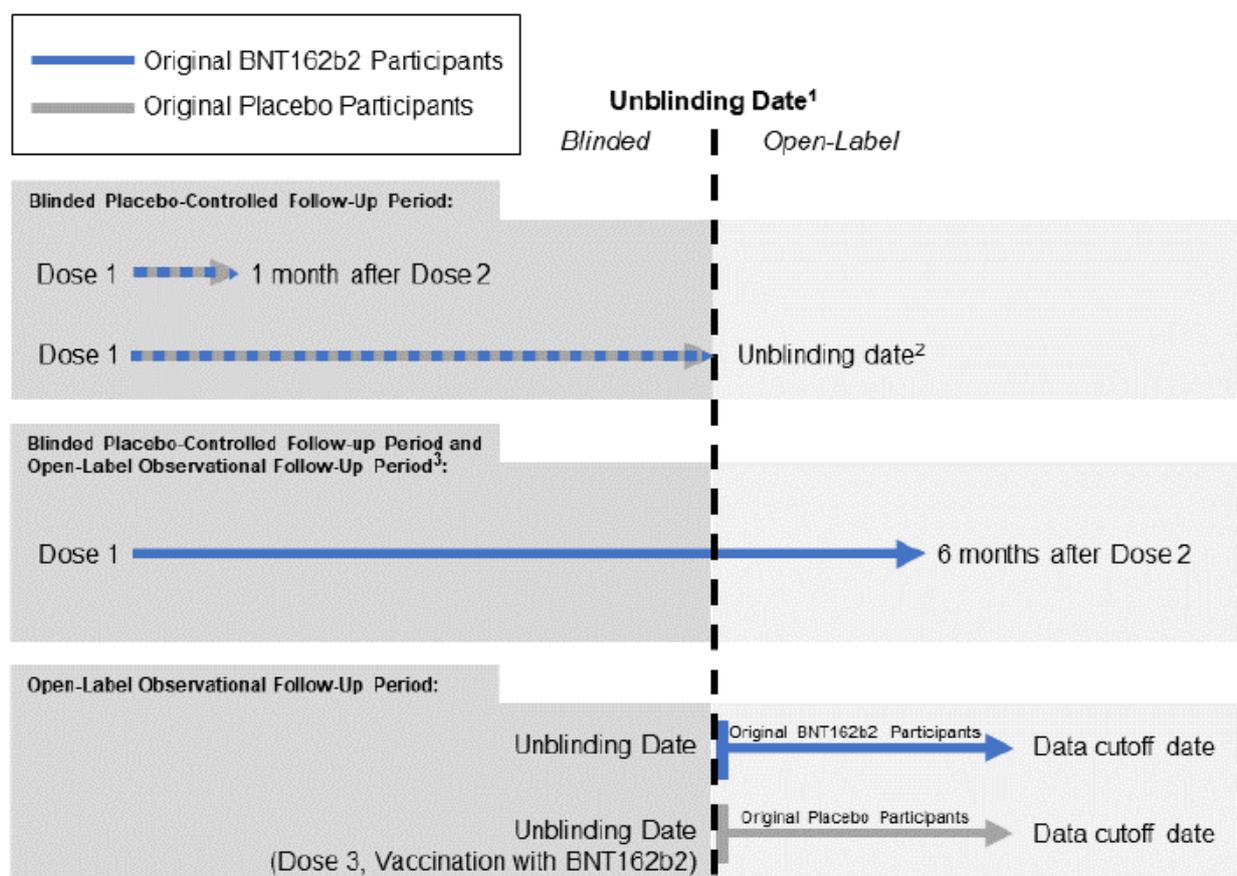
- Período de acompanhamento cegado controlado por placebo desde a Dose 1 a 1 mês após a Dose 2 (frequências): adolescentes (12-15 anos de idade), adultos jovens (16-25 anos de idade) e adultos (16-55 anos de idade);
- Período de acompanhamento cegado controlado por placebo desde a Dose 1 até a data limite de dados (13 de março de 2021): adolescentes (12-15 anos de idade);
- Período de acompanhamento cegado controlado por placebo desde a Dose 1 até a data de revelação (taxas de incidências - *incidence rates*, IRs): adultos (16-55 anos de idade).



Para análises de EA além de 1 mês após a Dose 2 em participantes adultos, as IRs são relatadas (em oposição às frequências) para contabilizar a exposição variável desde o início da quebra de cegamento para os participantes individualmente.

Os dados de segurança de participantes de 16 a 55 anos de idade são incluídos para fins comparativos.

**Figure 8. Phase 2/3 Safety Analyses: Time Periods and Analysis Groups**



<sup>1</sup> Will vary by participant. Adverse event data analyzed from Dose 1 to unblinding date (on or after 14 December 2020), or from unblinding date to data cutoff date, are reported as incidence rates adjusted for exposure time.

<sup>2</sup> Up to ~6 months after Dose 2.

<sup>3</sup> Cumulative BNT162b2 follow-up to at least 6 months after Dose 2.

Em adolescentes (idade 12-15 anos), os EAs foram analisados em dois intervalos de tempo, ou seja, da Dose 1 a 1 mês após a Dose 2 e até o ponto de corte (13 de março de 2021), respectivamente. Os adultos jovens foram analisados da Dose 1 a um mês após a Dose 2 por razões comparativas. Os dados para adultos jovens foram avaliados na submissão de registro (anterior) e, portanto, não são analisados em profundidade nessa submissão de ampliação de uso.

Os dados de segurança de participantes de 16 a 55 anos de idade (adultos mais velhos) foram incluídos para fins comparativos. Na faixa etária de 16-55 anos, os EAs foram analisados da Dose de 1 a 1 mês



após a Dose 2 (dada como frequências) ou até a data de quebra de cegamento relatando IRs (não frequências), para contabilizar a exposição variável desde que a quebra de cegamento começou para o participante individualmente.

#### Dose 1 a 1 mês após a Dose 2 - Participantes de 12 a 15 anos de idade

Uma visão geral dos EAs da Dose 1 a um mês após a Dose 2 para adolescentes (12-15 anos de idade) e adultos jovens (16-25 anos de idade; utilizando o subconjunto de reatogenicidade) é mostrada abaixo. O número de participantes com qualquer EA foi semelhante nos grupos BNT162b2 e placebo para ambos os grupos de idade.

**Table 24. Number (%) of Subjects Reporting at Least 1 Adverse Event From Dose 1 Through 1 Month After Dose 2 – Subjects 12 Through 15 and 16 Through 25 Years of Age (Reactogenicity Subset) – Safety Population**

Adverse Event	Vaccine Group (as Administered)			
	BNT162b2 (30 µg)		Placebo	
	12-15 Years (N <sup>a</sup> =1131) n <sup>b</sup> (%)	16-25 Years (N <sup>a</sup> =536) n <sup>b</sup> (%)	12-15 Years (N <sup>a</sup> =1129) n <sup>b</sup> (%)	16-25 Years (N <sup>a</sup> =561) n <sup>b</sup> (%)
Any event	68 (6.0)	58 (10.8)	67 (5.9)	45 (8.0)
Related <sup>c</sup>	33 (2.9)	33 (6.2)	21 (1.9)	12 (2.1)
Severe	7 (0.6)	9 (1.7)	2 (0.2)	3 (0.5)
Life-threatening	1 (0.1)	0	1 (0.1)	0
Any serious adverse event	4 (0.4)	2 (0.4)	1 (0.1)	2 (0.4)
Related <sup>c</sup>	0	0	0	0
Severe	2 (0.2)	2 (0.4)	0	1 (0.2)
Life-threatening	0	0	1 (0.1)	0
Any adverse event leading to withdrawal	2 (0.2)	1 (0.2)	0	2 (0.4)
Related <sup>c</sup>	1 (0.1)	1 (0.2)	0	0
Severe	1 (0.1)	1 (0.2)	0	0
Life-threatening	1 (0.1)	0	0	0
Death	0	0	0	0

Note: Adverse events that occurred on the day of or after subjects were unblinded are excluded from this summary.  
 Note: This table includes all subjects 12 through 15 years of age (all of whom are in the reactogenicity subset) and the subset of subjects 16 through 25 years of age who received an electronic diary (e-diary).  
 a. N = number of subjects in the specified group. This value is the denominator for the percentage calculations.  
 b. n = Number of subjects reporting at least 1 occurrence of the specified event category. For "any event," n = number of subjects reporting at least 1 occurrence of any event.  
 c. Assessed by the investigator as related to investigational product.  
 PFIZER CONFIDENTIAL SDTM Creation: 25MAR2021 (20:15) Source Data: adae Table Generation: 27MAR2021 (01:37)  
 (Cutoff Date: 13MAR2021, Snapshot Date: 25MAR2021) Output File:  
 /nda2\_unblinded/C4591001\_BLA/adae\_s091\_pd2\_ped saf

Para todas as seguintes análises de EA e SAE, a empresa comparou o subconjunto de adolescentes (crianças de 12-15 anos) com o subconjunto de reatogenicidade de adultos jovens (16-25 anos de idade; 537 e 561 indivíduos) para o período de primeira dose a um mês após a segunda dose.



Os EAs foram menores no grupo de adolescentes em comparação com os adultos jovens (6,0% *versus* 10,8%) e comparáveis ao placebo. As taxas de SAE foram baixas em ambas as faixas etárias ( $\leq 0,4\%$ ). Nenhum adolescente morreu.

As frequências de EA da Dose 1 a um mês após a Dose 2 em adultos de 16-55 anos foram claramente maiores (32,6% *versus* 14,4%) no braço da vacina em comparação com o placebo e também maior quando comparado com crianças e adultos jovens. As taxas de SAEs e EAs que levam à retirada do estudo foram baixas em adultos (0,4%, e 0,2%, respectivamente).

#### Dose 1 até a data de corte dos dados - Participantes de 12 a 15 anos de idade

Uma visão geral dos EAs desde a Dose 1 até a data limite para 2.260 adolescentes (12-15 anos de idade) durante o acompanhamento cegado de segurança é apresentado na tabela a seguir. Os dados para adultos jovens não estão incluídos uma vez que eles tinham tempo de acompanhamento diferente até a data de corte de dados devido ao tempo de início da inscrição para o grupos de idade para o estudo e devido ao não cegamento de indivíduos  $\geq 16$  anos de idade por protocolo para vacinação nos EUA (ao contrário dos adolescentes que permanecem cegados para a atribuição de tratamento).

**Table 25. Number (%) of Subjects Reporting at Least 1 Adverse Event From Dose 1 Through Cutoff Date (13MAR2021), Subjects 12 Through 15 Years of Age – Safety Population**

Adverse Event	Vaccine Group (as Administered)	
	BNT162b2 (30 µg) (N <sup>a</sup> =1131) n <sup>b</sup> (%)	Placebo (N <sup>a</sup> =1129) n <sup>b</sup> (%)
Any event	72 (6.4)	71 (6.3)
Related <sup>c</sup>	33 (2.9)	21 (1.9)
Severe	9 (0.8)	3 (0.3)
Life-threatening	1 (0.1)	1 (0.1)
Any serious adverse event	5 (0.4)	2 (0.2)
Related <sup>c</sup>	0	0
Severe	4 (0.4)	1 (0.1)
Life-threatening	0	1 (0.1)
Any adverse event leading to withdrawal	2 (0.2)	0
Related <sup>c</sup>	1 (0.1)	0
Severe	1 (0.1)	0
Life-threatening	1 (0.1)	0
Death	0	0

Note: Adverse events that occurred on the day of or after subjects were unblinded are excluded from this summary.

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

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

c. Assessed by the investigator as related to investigational product.

PFIZER CONFIDENTIAL SDTM Creation: 25MAR2021 (20:15) Source Data: adae Table Generation: 27MAR2021 (01:37)

(Cutoff Date: 13MAR2021, Snapshot Date: 25MAR2021) Output File:

./nda2 unblinded/C4591001 BLA/adae s091 d1 cut ped saf



Os EAs da Dose 1 até a data de corte foram analisados e apresentados para todos os 2.260 adolescentes (12-15 anos de idade) durante o acompanhamento de segurança cegado. Os dados para jovens adultos não estão incluídos, pois eles tiveram tempo de acompanhamento diferente até a data de corte dos dados. Os EAs, SAEs e taxas de retirada devido a EAs foram globalmente comparáveis entre o braço *verum* e o placebo em adolescentes.

Em adultos mais velhos, EAs da Dose 1 até a data de quebra de cegamento dos participantes, as taxas de incidência (IRs) de pelo menos 1 EA relatado no grupo da vacina em comparação com o grupo do placebo foi de 88,4 contra 43,5 por 100 pessoas-ano (PYs). Os EAs graves, SAEs e EAs que levam à retirada do estudo foram relatados em IRs de  $\leq 3,9$ ,  $\leq 2,4$  e  $\leq 0,6$  por 100 PYs, respectivamente, em ambos os braços do estudo.

#### Análise de EAs, SOCs e PTs (Dose 1 a 1 mês após a Dose 2)

Para os participantes de 12 a 15 anos de idade, no período entre a Dose 1 a 1 mês após a Dose 2, os EAs (no subconjunto de reatogenicidade) foram reportados. Os EAs relatados em adolescentes foram geralmente semelhantes a adultos jovens nos respectivos grupos BNT162b2 e placebo. A maioria dos EAs após a Dose 1 até 1 mês após a Dose 2 foram eventos de reatogenicidade relatados como EAs (isto é, dor de cabeça, náusea e diarreia).

Em adolescentes, as frequências de EA nestes SOCs de reatogenicidade (BNT162b2 vs placebo) foram:

- distúrbios gerais e reações no local de administração (16 [1,4%] vs 11 [1,0%]);
- distúrbios musculoesqueléticos e do tecido conjuntivo (9 [0,8%] vs 8 [0,7%]);
- distúrbios do sistema nervoso (12 [1,1%] vs 7 [0,6%]);
- distúrbios gastrointestinais (14 [1,2%] vs 3 [0,3%]).

Em adultos jovens, as frequências de EA nestes SOCs de reatogenicidade (BNT162b2 vs placebo) foram:

- distúrbios gerais e reações no local de administração (21 [3,9%] vs 10 [1,8%]);
- distúrbios musculoesqueléticos e do tecido conjuntivo (12 [2,2%] vs 8 [1,4%]);
- distúrbios do sistema nervoso (13 [2,4%] vs 7 [1,2%]);
- distúrbios gastrointestinais (5 [0,9%] vs 6 [1,1%]).

No geral, os EAs relatados em adolescentes e adultos jovens 1 mês após a Dose 2 foram amplamente atribuíveis a eventos de reatogenicidade. Esta observação fornece uma explicação razoável para as maiores taxas de EAs observadas em geral no grupo BNT162b2 em comparação com o grupo placebo.

Os EAs notificados da Dose 1 a um mês após a Dose 2 para todos os adolescentes e para adultos jovens no subconjunto da reatogenicidade foram geralmente um pouco mais baixos nos adolescentes do que nos adultos jovens. Os EAs foram semelhantes em adolescentes entre o braço da vacina e o placebo e marginalmente mais elevados no braço da vacina em comparação com o placebo em adultos jovens. Os SOCs de ocorrência mais frequente foram semelhantes em adolescentes e adultos jovens e representados por distúrbios gerais e condições no local de administração (dor no local da injeção, fadiga, pirexia, calafrios), distúrbios musculoesqueléticos e do tecido conjuntivo (artralgia, mialgia), distúrbios do sistema nervoso (cefaleia, tonturas) e distúrbios gastrointestinais (náuseas, diarreia). Assim, o perfil de segurança em ambos os grupos etários foi comparável ao já conhecido para adultos. Foram 0,8% vs 0,2% (9 vs 2) casos de linfadenopatia em adolescentes (vacina / placebo) em comparação com 0,2% vs 0,0% dos casos em adultos jovens. Dor nas extremidades foi observada em



0,1% e 0,0% dos casos em adolescentes (1 vs 0 casos, vacina *versus* placebo; nenhum caso em adultos jovens). Diferentes formas de erupção cutânea (2 vs. 5 casos) ou urticária (2 vs. 4 casos) foram relatadas para cada termo em 0,2% / 0,4% dos casos em adolescentes (vacina / placebo).

#### EAs da Dose 1 até a Data de corte - Participantes de 12 a 15 anos de idade

Os EAs relatados desde a Dose 1 até a data de corte de dados para adolescentes (13 de março de 2021) são apresentados na tabela a seguir.

Os EAs relatados em adolescentes foram semelhantes nos grupos BNT162b2 e placebo. Os EAs mais frequentemente relatados em adolescentes até a data de corte de dados incluíram linfadenopatia (9 [0,8%]), dor no local da injeção (7 [0,6%]), fadiga (7 [0,6%]), pirexia (5 [0,4%]), náuseas (5 [0,4%]) e dor de cabeça (5 [0,4%]).

Os EAs relatados desde a dose 1 até a data limite de dados para adolescentes (13 de março de 2021) ocorreram em baixa frequência geral (6,3%/6,4%, vacina/placebo). Os SOC's de ocorrência mais frequente foram ligeiramente mais comuns no braço da vacina em comparação com o placebo com distúrbios gerais (1,4%/1,0% da vacina/placebo; PTs ocorrendo com maior frequência: dor no local da injeção e fadiga), distúrbios gastrointestinais (1,2%/0,3% da vacina placebo; PTs mais comuns: náuseas, diarreia) distúrbios neurológicos (1,1%/0,6% vacina/placebo; PTs mais comuns: cefaleias, tonturas), envenenamento por inúria e complicações do procedimento (0,8%/1,2% vacina/placebo; PTs mais comuns: concussão, acidente) e distúrbios musculoesqueléticos (0,8%/0,7% vacina / placebo; PTs mais comuns: artralgia, mialgia).

Os PTs de interesse e que ocorrem com a vacina ocorreram em baixa frequência geral, ou seja, linfadenopatia (0,8% (9 casos) vs 0,2% (2 casos)), dor no local da injeção (0,6% vs 0,6%), fadiga (0,6% vs 0,4%), pirexia (0,4% vs 0%), náusea (0,4% vs 0,1%), cefaleia (0,4% vs 0,4%), mialgia (0,2% vs 0,3%) e artralgia (0,2% vs 0,3%). Houve também um caso de neuralgia (não relacionado) e 1 caso de parestesia no braço da vacina.

Em comparação, os EAs em adultos de 16-55 anos de idade pertenciam principalmente aos SOC's de distúrbios gerais e condições no local de administração (3161 [24,3%] vs 681 [5,2%]), distúrbios musculoesqueléticos e do tecido conjuntivo (1201 [9,2%] vs 303 [2,3%]), distúrbios do sistema nervoso (1067 [8,2%] vs 393 [3,0%]) e distúrbios gastrointestinais (440 [3,4%] vs 288 [2,2%]) um mês após a dose 2. Um quadro semelhante foi observado da primeira dose até a quebra de cegamento. Assim, os SOC's ocorridos em adolescentes foram comparáveis aos observados em adultos.

#### Eventos adversos relacionados por classe de sistema de órgãos (SOCs) e termo preferencial (PTs)

##### Dose 1 a 1 mês após a Dose 2 - Participantes de 12 a 15 anos de idade

Da Dose 1 a 1 mês após a Dose 2, os EAs avaliados como relacionados pelo investigador em adolescentes e adultos jovens foram semelhantes no grupo BNT162b2 e no grupo placebo (Tabela a seguir). A maioria dos EAs relacionados foram eventos de reatogenicidade e no SOC de distúrbios gerais e condições no local de administração, relatados por 15 adolescentes (1,3%) e 19 adultos jovens (3,5%) no grupo BNT162b2 em comparação com 9 adolescentes (0,8%) e 9 adultos jovens (1,6%) no grupo placebo. Eventos relacionados de linfadenopatia foram relatados em 7 adolescentes no grupo BNT162b2 e 1 adolescente no grupo placebo, em comparação com 1 adulto jovem no grupo BNT162b2 e nenhum no grupo placebo.



Os EAs relacionados até um mês após a Dose 2 foram mais baixos em frequência em adolescentes (2,9%/1,9%; vacina/placebo) em comparação com adultos jovens (6,2%/2,1%) e ocorreram com mais frequência no braço da vacina em comparação com o grupo placebo. A maioria dos EAs relacionados foram eventos de reatogenicidade (SOC de distúrbios gerais e condições no local de administração). A linfadenopatia foi mais frequentemente observada e avaliada como relacionada em adolescentes que receberam a vacina em comparação com o placebo (7 vs 1 indivíduos). Esses eventos foram menos frequentes em adultos jovens (1 vs 0 eventos). As frequências de EA relacionados foram claramente maiores em adultos de 16-55 anos com 26,8% versus 6,8% (vacina vs. placebo) e ocorreram mais frequentemente com a vacina. Quanto aos adolescentes, os eventos pertenceram principalmente ao grupo SOC de distúrbios gerais e condições no local de administração (24,0% vs. 4,7%, vacina vs. placebo).

#### Eventos adversos imediatos - Participantes de 12 a 15 anos de idade

Após a Dose 1, adolescentes e adultos jovens tiveram baixa frequência de EAs imediatos ( $\leq 0,4\%$ ) e houve relatos no grupo placebo. Todos os EAs imediatos após a Dose 1 estavam nos SOCs de distúrbios gerais e condições no local de administração (dor no local da injeção, eritema no local da injeção e dor no local da punção do vaso) e distúrbios do sistema nervoso (tonturas e cefaleia).

Após a Dose 2, adolescentes e adultos jovens com EAs imediatos tiveram baixa frequência ( $\leq 0,4\%$ ) nos grupos BNT162b2 e placebo. Os EAs imediatos após a Dose 2 estavam no SOC de distúrbios gerais e condições no local de administração (dor no local da injeção, hematomas no local da injeção, hiperestesia no local da injeção, fadiga, calafrios; 1-2 participantes relatando cada). Outros EAs imediatos após a Dose 2 foram relatados no SOC de doenças do sistema nervoso (tonturas; 1 participante no grupo de adolescentes BNT162b2) ou doenças da pele e do tecido subcutâneo (erupção maculopapular; 1 participante no grupo de adolescentes placebo).

Nenhum EA alérgico foi relatado após qualquer dose de BNT162b2 dentro de 30 minutos após a vacinação.

#### Eventos adversos graves ou com risco de vida

##### Dose 1 a 1 mês após a Dose 2 - Participantes de 12 a 15 anos de idade

Da Dose 1 a 1 mês após a Dose 2, EAs graves relatados em adolescentes e adultos jovens foram em geral baixos em número e frequência: 7 (0,6%) participantes no grupo BNT162b2 versus 2 (0,2%) participantes no grupo placebo entre adolescentes, e 9 (1,7%) participantes no grupo BNT162b2 versus 3 (0,5%) no grupo placebo entre adultos jovens (Tabela a seguir).

Entre os adolescentes, 2 participantes (1 cada nos grupos BNT162b2 e placebo) tiveram pelo menos 1 EA com risco de vida (ou Grau 4) da Dose 1 a 1 mês após a Dose 2. Estes incluíram:

- Peritonite focal e apendicite relatada em 1 adolescente no grupo placebo, ocorrendo simultaneamente 19 dias após a Dose 2 com uma duração de 2 dias, e considerada pelo investigador como não relacionada à intervenção do estudo; ambos os eventos foram relatados como EAGs, resolvidos e o participante continuou no estudo;
- Pirexia ( $40,4^{\circ}\text{C}$ ) relatada como Grau 4 em 1 adolescente no grupo BNT162b2, ocorreu no Dia 2 após a Dose 1, com a temperatura voltando ao normal no Dia 4), e foi considerado pelo investigador como relacionado à intervenção do estudo; o evento foi relatado pelo investigador como não grave, resolvido e o participante retirou-se do estudo (também registrado no e-diário como evento sistêmico de reatogenicidade). Além disso, 2 participantes na faixa etária adolescente tiveram EAs com risco



de vida que ocorreram depois de completarem 16 anos de idade durante o estudo e não eram cegos para receber BNT162b2 e, portanto, não foram incluídos nas análises de dados cegos (por protocolo).

- Reação anafilactoide relatada em 1 participante originalmente randomizado para o grupo placebo, 3 dias após receber a primeira dose de BNT162b2 (Dose 3) com duração de 1 dia, considerada pelo investigador como relacionada à intervenção do estudo; o evento foi relatado como um SAE, resolvido e o participante retirou-se do estudo. O participante tem histórico médico contínuo de hipersensibilidade a medicamentos, alergia alimentar e alergia sazonal.
- Depressão relatada em 1 participante originalmente randomizado para o grupo placebo, 7 dias após receber a primeira dose de BNT162b2 (Dose 3) relatada como em andamento no momento da data de corte de dados, considerada pelo investigador como não relacionada à intervenção do estudo ; o evento foi relatado como SAE devido à hospitalização e relatado como resolvido, e o participante continuou no estudo. Entre os adultos jovens, não houve EAs com risco de vida relatados da Dose 1 a 1 mês após a Dose 2 (Tabela a seguir).

Os EAs graves foram de baixa frequência em adolescentes (0,6%/0,2% vacina/placebo) e menos comuns em comparação com adultos jovens (1,7%/0,5%).

Dois adolescentes (um de cada no braço da vacina e do placebo) apresentaram EAs de grau 4, ou seja, peritonite focal e apendicite (grupo placebo) e um caso de pirexia (40,4°C) no braço da vacina, (dia de ocorrência 2 após a dose 1, dia de normalização 4). O participante se retirou do estudo. Além disso, dois adolescentes relataram EAs com risco de vida após terem completado 16 anos de idade após a quebra do cegamento e vacinação com *verum* (dose 3), ou seja, reação anafilactoide (3 dias após a primeira dose de BNT162b2 (dose 3), considerada relacionada) e depressão (7 dias após receber a primeira dose de BNT162b2 (dose 3), não relacionada à intervenção do estudo, relatada como SAE devido à hospitalização). Em comparação, entre adultos jovens, não houve EAs com risco de vida relatados da Dose 1 a um mês após a dose 2.

Os adultos mais velhos apresentaram EAs graves em frequências de 1,2% vs. 0,6% (vacina/placebo), principalmente devido a eventos nos distúrbios gerais SOC e condições no local de administração. Quanto aos adolescentes, as frequências de eventos com risco de vida não foram frequentes (0,1% no braço da vacina e do placebo).

#### Eventos adversos de interesse clínico

Os eventos adversos de interesse clínico incluem AESIs, como aqueles na lista do CDC de AESIs para COVID-19 que incluem eventos potencialmente indicativos de COVID-19 grave ou doenças autoimunes e neuroinflamatórias, foram considerados, além de termos definidos pelo programa, na revisão dos eventos relatados para o grupo de adolescentes. Narrativas foram preparadas para tais eventos relatados em adolescentes (12-15 anos de idade). Se um EA de interesse clínico não foi observado na faixa etária de 12-15 anos, as narrativas não foram fornecidas para indivíduos com 16 anos ou mais. Os EAs de interesse clínico que ocorrem no grupo de adolescentes foram revisados juntamente com as informações de referência correspondentes de adultos e estão resumidos abaixo.

#### Anafilaxia

Nenhum caso de anafilaxia ou reações anafilactoides foi relatado durante o acompanhamento cegado. Nos grupos de adolescentes (12-15 anos de idade) ou adultos jovens (16-25 anos de idade) na data limite de dados (13 de março de 2021). Um jovem adulto participante (relatado com dados de 16-25 anos de idade e 16-55 anos de idade) que foi originalmente randomizado para o grupo placebo e não



cegado para receber BNT162b2 teve uma reação anafilactoide (sintomas específicos não especificados) avaliada como relacionada, 3 dias após a Dose 3 (primeira dose de BNT162b2), com uma duração de evento de 1 dia; o evento foi relatado como um SAE, relatado como resolvido, e o participante retirou-se do estudo (este participante tem um histórico médico contínuo de hipersensibilidade a medicamentos, alergia alimentar e alergia sazonal). Observa-se que este evento não foi contado nas tabelas de resumo de segurança que incluíam apenas dados de acompanhamento cegados. Em adultos (16-55 anos de idade), 1 outro participante teve um SAE de anafilaxia causada por uma picada de abelha que não foi considerada relacionada à intervenção do estudo.

#### Linfadenopatia

A linfadenopatia é identificada como uma reação adversa à vacina BNT162b2. Em adolescentes (12-15 anos de idade), 7 participantes (0,6%) no grupo BNT162b2 e 1 participante (0,1%) no grupo placebo tiveram eventos de linfadenopatia avaliados pelo investigador como relacionados à intervenção do estudo. A maioria desses eventos ocorreu no braço e região do pescoço, foram relatados dentro de 2-10 dias após a vacinação, e aproximadamente metade dos eventos foi resolvida em 1-10 dias (outros estavam em andamento no momento da data limite de dados). Em adultos jovens (16-25 anos de idade), foi relatado 1 evento relacionado de linfadenopatia até a data limite de dados, ocorrendo na axila 1 dia após a dose 2 e resolvido em 5 dias. Em adultos (16-55 anos de idade), 52 participantes (0,4%) no grupo BNT162b2 e 2 participantes (0,0%) no grupo placebo tiveram eventos de linfadenopatia relatados até a data de quebra de cegamento e avaliados pelo investigador como relacionados ao estudo intervenção. A maioria desses eventos ocorreu no braço e região do pescoço, foram relatados dentro de 2-4 dias após a vacinação (geralmente após a Dose 2) e, normalmente, resolvidos em aproximadamente 1 semana.

#### Apendicite

Em adolescentes (12-15 anos de idade), 2 participantes no grupo placebo tiveram eventos de apendicite relatados como EAGs e considerados não relacionados à intervenção do estudo. Em adultos jovens (16-25 anos de idade), 1 participante do grupo BNT162b2 teve um evento de apendicite relatado como SAE e considerado não relacionado à intervenção do estudo. Em adultos (16-55 anos de idade), 12 casos de apendicite foram relatados no grupo BNT162b2 e 7 casos no grupo placebo durante o acompanhamento cego até a data quebra do cegamento. Todos foram considerados SAEs, não relacionados à intervenção do estudo, e todos os participantes se recuperaram.

#### Paralisia de Bell / Paralisia Facial / Paresia Facial

Nenhum caso de paralisia facial foi relatado em adolescentes (12-15 anos de idade) na data de corte dos dados (13 de março de 2021).

#### Outras avaliações de segurança

##### Doença COVID-19 Grave

O protocolo tinha regras de interrupção pré-especificadas que incluíam o monitoramento de casos graves de COVID-19, e esses critérios de interrupção não foram atendidos. Na data de corte dos dados (13 de março de 2021), nenhum caso grave de COVID-19 foi relatado em adolescentes de 12-15 anos de idade no Estudo C4591001, sugerindo que não há evidência de doença intensificada associada à vacina (VAED), incluindo doença respiratória intensificada associada à vacina (VAERD).

##### Gravidez

Na data de corte dos dados (13 de março de 2021), nenhuma gravidez foi relatada em participantes de 12 a 15 anos de idade. Quatro gravidezes foram relatadas em adultos jovens (16-25 anos de idade) que levaram à interrupção do período de vacinação, e 1 participante adicional no grupo de adultos



jovens retirou-se do estudo devido a um EA relatado de exposição durante a gravidez; nenhuma dessas participantes deu à luz na data limite de dados.

#### Evento adverso sério (SAEs)/ mortes / outros eventos significativos

##### Mortes

Nenhuma morte foi relatada no grupo de adolescentes (12-15 anos de idade) ou adultos jovens (16-25 anos de idade) avaliados em análises de segurança até a data de corte dos dados (13 de março de 2021).

##### Participantes de 12 a 15 anos de idade

Durante o período da Dose 1 a 1 mês após a Dose 2, as proporções de adolescentes e adultos jovens (no subconjunto de reatogenicidade) que relataram pelo menos 1 SAE foram semelhantes (Tabela a seguir). No geral,  $\leq 0,4\%$  dos participantes em ambos os grupos de idade relataram qualquer SAE após receber BNT162b2 ou placebo.

Nenhum participante em qualquer grupo de idade teve SAEs avaliados pelo investigador como relacionados à intervenção do estudo.

No grupo de adolescentes, SAEs até 1 mês após a Dose 2 foram relatados no grupo BNT162b2 em 2 participantes com depressão, 1 participante com eventos simultâneos de ansiedade e depressão, e 1 participante com neuralgia e 1 participante do grupo placebo com eventos simultâneos de apendicite e peritonite focal que eram de Grau 4.

O SAE de neuralgia foi relatado em 1 participante do sexo feminino de 12 anos de idade que tinha 3 visitas a pronto-socorros com início 1 dia após a segunda dose. Ela relatou EAs simultâneos não graves de abscesso vulvar, gastrite e dermatite de contato. Posteriormente, ela teve SAEs de dor abdominal e prisão de ventre. Ela teve uma extensa investigação, incluindo exames físicos e laboratoriais e foi diagnosticada com dor abdominal funcional; e encaminhada para psicologia e fisioterapia, sendo que após isso, os sintomas foram melhorando gradualmente.

No grupo de jovens adultos, SAEs até 1 mês após a Dose 2 foram relatados por 2 participantes no Grupo BNT162b2 (1 participante com dor abdominal e 1 participante com apendicite) e 2 participantes do grupo de placebo (1 participante tinha hérnia inguinal e 1 participante tinha tórax instável associado a um acidente com veículo motorizado). Todos os SAEs no grupo de adultos jovens foram relatados como resolvidos.



**Table 30. Number (%) of Subjects Reporting at Least 1 Serious Adverse Event From Dose 1 Through 1 Month After Dose 2, by System Organ Class and Preferred Term – Subjects 12 Through 15 and 16 Through 25 Years of Age (Reactogenicity Subset) – Safety Population**

System Organ Class Preferred Term	Vaccine Group (as Administered)							
	BNT162b2 (30 µg)				Placebo			
	12-15 Years (N <sup>a</sup> =1131)		16-25 Years (N <sup>a</sup> =536)		12-15 Years (N <sup>a</sup> =1129)		16-25 Years (N <sup>a</sup> =561)	
	n <sup>b</sup> (%)	(95% CI) <sup>c</sup>	n <sup>b</sup> (%)	(95% CI) <sup>c</sup>	n <sup>b</sup> (%)	(95% CI) <sup>c</sup>	n <sup>b</sup> (%)	(95% CI) <sup>c</sup>
Any event	4 (0.4)	(0.1, 0.9)	2 (0.4)	(0.0, 1.3)	1 (0.1)	(0.0, 0.5)	2 (0.4)	(0.0, 1.3)
GASTROINTESTINAL DISORDERS	0	(0.0, 0.3)	1 (0.2)	(0.0, 1.0)	0	(0.0, 0.3)	1 (0.2)	(0.0, 1.0)
Abdominal pain	0	(0.0, 0.3)	1 (0.2)	(0.0, 1.0)	0	(0.0, 0.3)	0	(0.0, 0.7)
Inguinal hernia	0	(0.0, 0.3)	0	(0.0, 0.7)	0	(0.0, 0.3)	1 (0.2)	(0.0, 1.0)
INFECTIONS AND INFESTATIONS	0	(0.0, 0.3)	1 (0.2)	(0.0, 1.0)	1 (0.1)	(0.0, 0.5)	0	(0.0, 0.7)
Appendicitis	0	(0.0, 0.3)	1 (0.2)	(0.0, 1.0)	1 (0.1)	(0.0, 0.5)	0	(0.0, 0.7)
Focal peritonitis	0	(0.0, 0.3)	0	(0.0, 0.7)	1 (0.1)	(0.0, 0.5)	0	(0.0, 0.7)
INJURY, POISONING AND PROCEDURAL COMPLICATIONS	0	(0.0, 0.3)	0	(0.0, 0.7)	0	(0.0, 0.3)	1 (0.2)	(0.0, 1.0)
Flail chest	0	(0.0, 0.3)	0	(0.0, 0.7)	0	(0.0, 0.3)	1 (0.2)	(0.0, 1.0)
NERVOUS SYSTEM DISORDERS	1 (0.1)	(0.0, 0.5)	0	(0.0, 0.7)	0	(0.0, 0.3)	0	(0.0, 0.7)
Neuralgia	1 (0.1)	(0.0, 0.5)	0	(0.0, 0.7)	0	(0.0, 0.3)	0	(0.0, 0.7)
PSYCHIATRIC DISORDERS	3 (0.3)	(0.1, 0.8)	0	(0.0, 0.7)	0	(0.0, 0.3)	0	(0.0, 0.7)
Depression	3 (0.3)	(0.1, 0.8)	0	(0.0, 0.7)	0	(0.0, 0.3)	0	(0.0, 0.7)
Anxiety	1 (0.1)	(0.0, 0.5)	0	(0.0, 0.7)	0	(0.0, 0.3)	0	(0.0, 0.7)

Note: MedDRA (v23.1) coding dictionary applied.

Note: Adverse events that occurred on the day of or after subjects were unblinded are excluded from this summary.

Note: This table includes all subjects 12 through 15 years of age (all of whom are in the reactogenicity subset) and the subset of subjects 16 through 25 years of age who received an electronic diary (e-diary).

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

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

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

PFIZER CONFIDENTIAL SDTM Creation: 25MAR2021 (20:15) Source Data: adae Table Generation: 27MAR2021 (01:37)

(Cutoff Date: 13MAR2021, Snapshot Date: 25MAR2021) Output File: ./nda2\_unblinded/C4591001\_BLA/adae\_s130\_1md2\_ser\_ped\_saf

As taxas de SAEs foram semelhantes e muito baixas em adolescentes e adultos jovens e semelhantes entre o braço da vacina e o placebo no período de dose de 1 a um mês após a dose 2 ( $\leq 0,4\%$ ). Nenhum dos SAEs foi avaliado pelo investigador como relacionado à intervenção do estudo. Os dois participantes que relataram 4 SAEs em adolescentes mostraram ansiedade/depressão (3) e neuralgia (1), respectivamente. Neuralgia foi relatada em conexão com abscesso vulvar, gastrite e dermatite de contato, dor abdominal e constipação em uma participante de 12 anos de idade. No grupo de jovens adultos, SAEs até um mês após a dose 2 foram relatados por dois participantes no grupo da vacina (um participante com dor abdominal e um participante com apendicite). Em adultos mais velhos, 0,4% em cada braço do estudo relatou SAEs até um mês após a vacinação.

#### Dose 1 até a data de corte de dados - Participantes de 12 a 15 anos de idade

Da Dose 1 até a data de corte dos dados (13 de março de 2021), as proporções de adolescentes que relataram pelo menos 1 SAE foram semelhantes nos grupos BNT162b2 e placebo (Tabela a seguir). Os dados para adultos jovens não estão incluídos, pois eles tiveram tempo de acompanhamento diferente até a data de corte de dados (devido ao horário de início da inscrição no estudo e devido ao desmascaramento de indivíduos  $\geq 16$  anos de idade por protocolo, para vacinação sob EUA). Até a



data de corte dos dados, 5 adolescentes (0,4%) no grupo BNT162b2 e 2 adolescentes (0,02%) no grupo placebo relataram qualquer SAE. Nenhum dos SAEs foi avaliado pelo investigador como relacionado à intervenção do estudo. Além dos SAEs que foram relatados anteriormente até 1 mês após a Dose 2, os SAEs relatados após 1 mês após a Dose 2 até a data limite de dados incluíram dor abdominal e constipação relatadas simultaneamente em 1 participante (que também relatou anteriormente um SAE de neuralgia) no grupo BNT162b2. Este participante foi finalmente diagnosticado com dor abdominal funcional após uma extensa investigação. Um SAE de ideação suicida foi relatado em 1 participante do grupo BNT162b2 e um SAE de apendicite foi relatado em 1 participante do grupo de placebo. Todos os SAEs foram relatados como resolvidos, exceto para os eventos de dor abdominal e constipação que permaneceram sem solução até a data de corte de dados. Além disso, 2 adolescentes originalmente randomizados para o grupo de placebo tiveram SAEs que ocorreram depois de completarem 16 anos de idade durante o estudo e não eram cegados para receber BNT162b2, portanto, os dados não estão incluídos nas análises cegas. Esses eventos também foram considerados com risco de vida: uma reação anafilactóide relatada em 1 participante 3 dias após receber a primeira dose de BNT162b2 (Dose 3) com a duração de 1 dia, considerada pelo investigador como relacionada à intervenção do estudo e levando à retirada do participante do estudo; e depressão relatada em 1 participante 7 dias após receber a primeira dose de BNT162b2 (Dose 3) relatada como resolvida no momento da data de corte dos dados, considerada pelo investigador como não relacionada à intervenção do estudo.



**Table 31. Number (%) of Subjects Reporting at Least 1 Serious Adverse Event From Dose 1 Through Cutoff Date (13MAR2021), by System Organ Class and Preferred Term – Subjects 12 Through 15 Years of Age – Safety Population**

System Organ Class Preferred Term	Vaccine Group (as Administered)	
	BNT162b2 (30 µg) (N <sup>a</sup> =1131) n <sup>b</sup> (%)	Placebo (N <sup>a</sup> =1129) n <sup>b</sup> (%)
Any event	5 (0.4)	2 (0.2)
GASTROINTESTINAL DISORDERS	1 (0.1)	0
Abdominal pain	1 (0.1)	0
Constipation	1 (0.1)	0
INFECTIONS AND INFESTATIONS	0	2 (0.2)
Appendicitis	0	2 (0.2)
Focal peritonitis	0	1 (0.1)
NERVOUS SYSTEM DISORDERS	1 (0.1)	0
Neuralgia	1 (0.1)	0
PSYCHIATRIC DISORDERS	4 (0.4)	0
Depression	3 (0.3)	0
Anxiety	1 (0.1)	0
Suicidal ideation	1 (0.1)	0

Note: MedDRA (v23.1) coding dictionary applied.

Note: Adverse events that occurred on the day of or after subjects were unblinded are excluded from this summary.

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

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

PFIZER CONFIDENTIAL SDTM Creation: 25MAR2021 (20:15) Source Data: adae Table Generation: 27MAR2021 (04:09)

(Cutoff Date: 13MAR2021, Snapshot Date: 25MAR2021) Output File:

./nda2 unblinded/C4591001 BLA/adae s130 d1 cut ser ped saf

Da Dose 1 até a data de quebra do cegamento, as taxas de incidência (IRs) de participantes adultos (16-55 anos de idade) com pelo menos 1 SAE foram semelhantes no braço da vacina (2,1) e do placebo (2,4).

#### Descontinuação devido a eventos adversos - Participantes de 12 a 15 anos de idade

Da Dose 1 a 1 mês após a Dose 2, poucos adolescentes e adultos jovens no grupo BNT162b2 ( $\leq 0,2\%$ ) e no grupo placebo ( $\leq 0,4\%$ ) foram retirados devido a EAs (Tabela a seguir). No grupo de adolescentes, 1 participante no grupo BNT162b2 teve um EA levando à retirada que foi considerado pelo investigador como relacionado à intervenção do estudo (pirexia), e nenhum no grupo placebo. No grupo de adultos jovens, um participante do grupo BNT162b2 teve um EA que levou à retirada que foi considerado pelo investigador como relacionado ao tratamento do estudo (dor intensa no local da injeção que começou 2 dias após a Dose 1 e resolveu após 1 dia), e nenhum no grupo do placebo.



**Table 32. Number (%) of Subjects Withdrawn Because of Adverse Events From Dose 1 Through 1 Month After Dose 2, by System Organ Class and Preferred Term – Subjects 12 Through 15 and 16 Through 25 Years of Age (Reactogenicity Subset) – Safety Population**

System Organ Class Preferred Term	Vaccine Group (as Administered)							
	BNT162b2 (30 µg)				Placebo			
	12-15 Years (N <sup>a</sup> =1131)		16-25 Years (N <sup>a</sup> =536)		12-15 Years (N <sup>a</sup> =1129)		16-25 Years (N <sup>a</sup> =561)	
	n <sup>b</sup> (%)	(95% CI) <sup>c</sup>	n <sup>b</sup> (%)	(95% CI) <sup>c</sup>	n <sup>b</sup> (%)	(95% CI) <sup>c</sup>	n <sup>b</sup> (%)	(95% CI) <sup>c</sup>
Any event	2 (0.2)	(0.0, 0.6)	1 (0.2)	(0.0, 1.0)	0	(0.0, 0.3)	2 (0.4)	(0.0, 1.3)
GENERAL DISORDERS AND ADMINISTRATION SITE CONDITIONS	1 (0.1)	(0.0, 0.5)	1 (0.2)	(0.0, 1.0)	0	(0.0, 0.3)	0	(0.0, 0.7)
Injection site pain	0	(0.0, 0.3)	1 (0.2)	(0.0, 1.0)	0	(0.0, 0.3)	0	(0.0, 0.7)
Pyrexia	1 (0.1)	(0.0, 0.5)	0	(0.0, 0.7)	0	(0.0, 0.3)	0	(0.0, 0.7)
INJURY, POISONING AND PROCEDURAL COMPLICATIONS	0	(0.0, 0.3)	0	(0.0, 0.7)	0	(0.0, 0.3)	2 (0.4)	(0.0, 1.3)
Exposure during pregnancy	0	(0.0, 0.3)	0	(0.0, 0.7)	0	(0.0, 0.3)	2 (0.4)	(0.0, 1.3)
NERVOUS SYSTEM DISORDERS	0	(0.0, 0.3)	1 (0.2)	(0.0, 1.0)	0	(0.0, 0.3)	0	(0.0, 0.7)
Headache	0	(0.0, 0.3)	1 (0.2)	(0.0, 1.0)	0	(0.0, 0.3)	0	(0.0, 0.7)
PSYCHIATRIC DISORDERS	1 (0.1)	(0.0, 0.5)	0	(0.0, 0.7)	0	(0.0, 0.3)	0	(0.0, 0.7)
Anxiety	1 (0.1)	(0.0, 0.5)	0	(0.0, 0.7)	0	(0.0, 0.3)	0	(0.0, 0.7)
Depression	1 (0.1)	(0.0, 0.5)	0	(0.0, 0.7)	0	(0.0, 0.3)	0	(0.0, 0.7)

Note: MedDRA (v23.1) coding dictionary applied.

Note: Adverse events that occurred on the day of or after subjects were unblinded are excluded from this summary.

Note: This table includes all subjects 12 through 15 years of age (all of whom are in the reactogenicity subset) and the subset of subjects 16 through 25 years of age who received an electronic diary (e-diary).

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

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

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

PFIZER CONFIDENTIAL SDTM Creation: 25MAR2021 (20:15) Source Data: adae Table Generation: 27MAR2021 (01:37)

(Cutoff Date: 13MAR2021, Snapshot Date: 25MAR2021) Output File: /nda2\_unblinded/C4591001\_BLA/adae\_s130\_1md2\_wd\_ped\_saf

Dois adolescentes que receberam BNT162b descontinuaram ou foram retirados do estudo. Um sujeito apresentou febre (40,5°C), considerada relacionada à vacina que levou à descontinuação, e um sujeito apresentou transtornos psiquiátricos (ansiedade e depressão, não considerados relacionados à intervenção do estudo). Nenhum outro EA relatado levou à descontinuação. No geral, sete sujeitos adolescentes deixaram o estudo; dois indivíduos que receberam BNT162b2 interromperam devido a eventos adversos, três não atenderam mais aos critérios de elegibilidade, um interrompeu devido à decisão do médico e um indivíduo interrompeu devido a outro motivo.

## Discussão e Conclusão Geral sobre a Segurança

### Adolescentes de 12 a 15 anos de idade

Até a data de corte dos dados (13 de março de 2021), um total de 2.260 adolescentes (BNT162b n = 1131; placebo n = 1129) com idades entre 12-15 anos foi incluído na população de segurança. Dentro dessa faixa etária, o número de adolescentes foi semelhante para cada faixa etária. O gênero foi distribuído igualmente. Os sujeitos adolescentes foram recrutados apenas nos EUA. O número de indivíduos incluídos é considerado suficiente para avaliar o perfil de reatogenicidade em adolescentes que recebem duas doses de BNT162b. No entanto, se quaisquer eventos adversos raros ocorressem especificamente ou mais comumente em sujeitos adolescentes, não seria possível detectá-los neste estudo. Notavelmente, a base de dados de segurança para indivíduos adultos é, neste estágio, bastante extensa, dadas as > 300 milhões de doses administradas em todo o mundo que ocorreram desde dezembro de 2020.



Todos os adolescentes receberam a primeira dose e > 99% receberam a segunda dose. A base de dados de segurança consiste principalmente de indivíduos com um tempo de acompanhamento após a 2ª dose de  $\geq 1$  a  $< 2$  meses (41%) e aqueles que tiveram  $\geq 2$  a  $< 3$  meses de acompanhamento após a dose 2 (54%). A maioria recebeu a 2ª dose 14-27 dias após a dose 1 (97%).

Reatogenicidade: A dor no local da injeção foi a reação local notificada com mais frequência em adolescentes (86% dose 1; 79% dose 2), que foi significativamente mais elevada em comparação com o placebo (23% dose 1; 18% dose 2). Vermelhidão (6% dose 1; 5% dose 2) e inchaço (7% dose 1; 5% dose 2) também foram relatados com mais frequência no grupo vacinado em comparação com o placebo.

Os eventos sistêmicos mais comumente relatados entre os adolescentes que receberam BNT162b2 foram fadiga (60% dose 1; 66% dose 2), dor de cabeça (55% dose 1; 65% dose 2), calafrios (28% dose 1; 42% dose 2), dor muscular (24% dose 1; 32% dose 2), dor nas articulações (10% dose 1; 16% dose 2), febre (10% dose 1; 20% dose 2). Vômito e diarreia foram relatados com pouca frequência após ambas as doses.

O uso de antitérmicos/analgésicos entre os adolescentes foi maior após a segunda dose (37% da dose 1; 51% da dose 2), entre os adolescentes tratados com placebo o uso de antipiréticos foi de cerca de 10%.

A maioria dos eventos locais e sistêmicos resolveu em 3 dias e foi de intensidade leve a moderada. Em geral, a reatogenicidade parece ser maior do que a descrita para a população adulta. Na Europa, a bula foi atualizada para descrever a frequência dos eventos locais e sistêmicos mais notificados em adolescentes, de acordo com a aprovação do CHMP.

Em adolescentes (12-15 anos), os EAs foram analisados em dois intervalos de tempo diferentes, ou seja, da dose 1 a 1 mês após a dose 2 ou até a data de corte (13 de março de 2021). Por razões comparativas, adultos jovens (subgrupo de reatogenicidade, 16-25 anos) e adultos mais velhos (16-55) foram analisados da dose 1 a um mês após a dose 2 e, no caso de adultos mais velhos, também até taxas de incidência de notificação de corte (IR) para contabilizar a exposição variável. Os dados para adultos jovens e idosos foram avaliados na submissão de registro anterior e, portanto, não foram analisados em profundidade nessa submissão.

Os EAs até um mês após a dose 2 foram menores no grupo de adolescentes em comparação com os adultos jovens (6,0% *versus* 10,8%). As taxas de eventos foram aproximadamente comparáveis às do placebo no grupo de adolescentes. O mesmo padrão foi observado para EAs da dose 1 até a data limite.

Os EAs relacionados foram mais baixos em frequência em adolescentes (2,9%/1,9%; vacina/placebo) em comparação com adultos jovens (6,2% / 2,1%) e adultos mais velhos (26,8%/6,8%, vacina/placebo) e ocorreram com mais frequência na vacina em comparação com o braço do placebo. A maioria dos EAs relacionados foi de eventos de reatogenicidade (SOC de distúrbios gerais e condições no local de administração). A linfadenopatia foi mais frequentemente observada e avaliada como relacionada em adolescentes que receberam a vacina em comparação com o placebo (todos os casos: 9 *vs* 2; casos relacionados: 7 *vs* 1).

Os EAs graves (SAEs) foram de baixa frequência em adolescentes (0,6%/0,2%, vacina/ placebo) e menos comuns em comparação com adultos jovens (1,7%/0,5%). Um adolescente apresentou EA de grau 4 com a vacina, ou seja, pirexia (40,4°C, início no dia 2 após a dose 1, normalização no dia 4). Dois adolescentes relataram EAs com risco de vida após terem completado 16 anos de idade após a



quebra do cegamento e vacinação com *verum*, ou seja, reação anafilactóide (3 dias após a primeira dose de BNT162b2), considerada relacionada à exposição.

No caso de AESIs, nenhum caso de anafilaxia foi relatado no grupo de adolescentes (12-15 anos) em comparação com um caso no adulto jovem/adulto, grupo que desenvolveu uma reação anafilactóide após a quebra do cegamento e recebimento da vacina (ver também acima). Em adolescentes, 7 vs 1 casos (0,6% vs 0,1%, vacin/ placebo) mostraram linfadenopatia avaliada pelo investigador como relacionada com a intervenção do estudo; todos os casos em adolescentes até a data limite: 9 (0,8%) vs 2 (0,2%). Nenhum caso de paresia facial foi observado em adolescentes. Nenhum caso de apendicite ocorreu em adolescentes com a vacina. Nenhum caso grave de Covid-19 foi relatado em adolescentes.

Por fim, é válido ressaltar que o estudo não é grande o suficiente para determinar se há reação adversa rara com maior frequência em adolescentes em comparação com o que foi observado em ensaios e uso na vida real em uma população mais velha.

A segurança em longo prazo da vacina de BNT162b2 é desconhecida no momento, no entanto, dados de segurança adicionais estão sendo coletados no Estudo C4591001 em andamento por até 2 anos após a administração da dose 2 da vacina BNT162b2 em todas as faixas etárias. Além disso, estudos de vigilância ativa estão planejados para acompanhar a segurança de longo prazo em indivíduos vacinados.

#### 4. Avaliação de Benefício-Risco

A COVID-19 é uma doença infecciosa causada por um coronavírus recém-descoberto, o SARS-CoV-2, que apareceu na província de Wuhan na China em 2019 e se espalhou pelo mundo todo durante 2020 desde então, fazendo com que a OMS declarasse uma pandemia em 11 de março 2020. O vírus infecta principalmente as vias aéreas e causa um amplo espectro de infecções respiratórias, desde infecção assintomática até Síndrome Respiratória Aguda Grave (SARS). A pandemia continua, apesar dos esforços sem precedentes para controlar o surto.

A Covid-19 em adolescentes é principalmente uma doença leve. Os casos graves ocorrem raramente e predominantemente em indivíduos com doenças subjacentes.

A empresa solicitou nessa petição uma ampliação de uso com a inclusão da indicação de Comirnaty (BNT162b2) para adolescentes de 12-15 anos.

Atualmente, não há vacinas contra Covid-19 aprovadas para uso em adolescentes de 12 a 15 anos de idade no Brasil.

O pedido de ampliação da indicação para incluir adolescentes de 12-15 anos de idade é baseado em um único estudo pivotal de fase 1/2/3, o estudo C4591001. É uma ampliação do estudo de eficácia em adultos avaliados na aprovação inicial do Comirnaty.

A fase 3 do estudo foi projetada para envolver 2.260 participantes com idades entre 12-15 anos nos EUA (randomizados 1: 1 para BNT162b2 ou placebo) para receber BNT162b2 na dose de 30 µg, administrada como 2 injeções IM com 21 dias de intervalo (mesmo regime posológico do que para adultos). Nos grupos BNT162b2 e placebo, a maioria dos adolescentes recebeu a dose 2 entre 21 a 27 dias após a dose 1 (65,2% versus 64,6%), seguida por 14 a 20 dias após a dose 1 (31,7% versus 32,2%).

O objetivo principal foi a avaliação do perfil de segurança.



A eficácia geral em pessoas com mais de 16 anos também foi um objetivo primário no estudo, enquanto a análise da eficácia da vacina contra casos sintomáticos confirmados e casos graves de COVID-19 em 12-15 anos de idade é considerada um objetivo exploratório. A análise inferencial para as crianças de 12-15 anos deveria demonstrar respostas imunes não inferiores nesta coorte de idade, em comparação com indivíduos de 16-25 anos da parte inicial de eficácia do mesmo estudo. Quase todos (98,3%) os participantes adolescentes tiveram pelo menos 1 mês de acompanhamento após a dose 2 e 57,9% tiveram pelo menos 2 meses de acompanhamento após a dose 2.

### Efeitos Benéficos

Comirnaty demonstrou apresentar respostas imunes não inferiores em indivíduos de 12-15 anos de idade sem Covid-19 anterior em comparação com indivíduos de 16-25 anos em termos de títulos médios geométricos de anticorpos neutralizantes um mês após a dose 2.

Especificamente, as respostas em adolescentes foram superiores ao grupo de idade mais velha (adultos jovens), refletindo por maior aumento da média geométrica dos 50% de títulos de neutralização sérica a SARS-CoV-2 no grupo de 12-15 anos (GMFR 118,3 (CIC 95% 101,4; 137,9) em comparação com o grupo de idade 16-25 (GMFR 71,2 (IC 95% 61,3; 82,7) em 1 mês após a dose 2). Importante observar que os GMFRs foram maiores em participantes que eram soronegativos no início do estudo em comparação com aqueles que eram positivos no início do estudo (independentemente da faixa etária).

Uma elevada proporção de participantes (97,9% dos adolescentes e 100,0% dos adultos jovens) teve um aumento  $\geq 4$  vezes de 50% nos títulos neutralizantes da SARS-CoV-2 desde antes da vacinação até 1 mês após a dose 2.

A eficácia pode ser inferida para adolescentes com base na ligação imunológica, uma vez que se acredita que os anticorpos neutralizantes são o principal mecanismo de proteção com o Comirnaty. Além das respostas imunes, a eficácia também foi estudada. Embora um número limitado de casos sintomáticos de covid-19 tenha ocorrido no estudo, eles estavam todos no grupo de placebo. A eficácia da vacina (BNT162b2, 2 doses de 30  $\mu$ g, separadas por 21 dias) para prevenir COVID-19 em adolescentes com idade entre 12-15 anos, sem ou com e sem evidência de infecção prévia por SARS-CoV-2, ocorrendo em pelo menos 7 dias após a segunda dose, foi de 100,0% (IC 95% 75,3, 100) vs VE foi de 95,0% (IC 95%: 90,3%, 97,6%), respectivamente). Nenhum caso grave ocorreu em adolescentes.

### Incertezas sobre os efeitos benéficos

Grupos de risco específicos entre adolescentes, incluindo aqueles imunossuprimidos, ou de outra forma com risco de doença mais grave devido a condições subjacentes, não foram estudados especificamente.

Atualmente, não se sabe até que ponto a vacinação fornece proteção contra infecções assintomáticas e se a vacinação previne uma transmissão posterior. A eficácia da vacina na prevenção da eliminação e transmissão de SARS-CoV-2 deve ser avaliada após a autorização, como foi planejado para adultos (por meio da soroconversão do anticorpo de ligação a N em BNT162b2 e receptores de placebo que não tiveram COVID-19).

A duração da proteção é desconhecida em adolescentes, bem como em adultos.

A eficácia em longo prazo em adolescentes de 12-15 anos é desconhecida. Na verdade, os dados disponíveis sobre a eficácia contra COVID-19 ocorrendo 7 dias após a dose 2 são limitados em termos



de seguimento (95,7% dos adolescentes foram acompanhados menos de 3 meses após a dose 2). Com base na maior resposta imunológica no grupo de 12-15 anos em comparação com o grupo de 16-25 anos, uma duração comparável de proteção é esperada em adolescentes.

### Riscos

A segurança de Comirnaty administrado a adolescentes com idade entre 12-15 anos foi avaliada em um total de 2.260 (BNT162b n = 1131; placebo n = 1129) indivíduos adolescentes que foram subsequentemente recrutados para o estudo de fase 3 em andamento (C4591001). A mesma dose (30 µg) e regime de dosagem dos adultos foram usados no estudo.

No momento da análise da população adolescente de 12-15 anos (dados até a data de corte de 13 de março de 2021), um total de 1.308 (n = 660 Comirnaty; n = 648 placebo) adolescentes foi avaliado para segurança durante pelo menos 2 meses após a segunda dose de Comirnaty.

Em relação à reatogenicidade, as reações adversas mais frequentes em participantes adolescentes com idade entre 12-15 anos foram dor no local da injeção (86% dose 1; 79% dose 2), fadiga (60% dose 1; 66% dose 2), cefaleia (55% dose 1; 65% dose 2), calafrios (28% dose 1; 42% dose 2), dor muscular (24% dose 1; 32% dose 2), dor nas articulações (10% dose 1; 16% dose 2) e febre (10% dose 1; 20% dose 2). Vômito e diarreia foram relatados com pouca frequência após ambas as doses.

A maioria dos eventos locais e sistêmicos resolveu em 3 dias e foi de intensidade leve a moderada. O perfil de reatogenicidade é semelhante ao relatado em indivíduos adultos, mas a frequência parece, em geral, ser ligeiramente superior. Solicitamos assim que o modelo de bula incluísse as frequências de reações adversas para essa faixa etária, tal como foi feito pela EMA.

A frequência de EAs e SAEs foi, em geral, baixa e não foram detectados novos problemas de segurança em comparação com o que foi relatado para a população adulta. Foram relatados alguns eventos de linfadenopatia relacionados à vacina (BNT162b2 0,8% (9 casos); placebo 0,2% (2 casos)).

### Incertezas sobre os Riscos

Há um número limitado de adolescentes com idades entre 12-15 anos incluídos no estudo, o que não permite a detecção de eventos adversos raros. Um número significativo de indivíduos adultos foi exposto à vacina (> 300 milhões) sem quaisquer problemas de segurança emergentes graves. No entanto, se eventos adversos raros ocorressem especificamente ou mais comumente em indivíduos adolescentes em comparação com adultos, não seria possível detectá-los neste estudo.

Os dados de segurança de longo prazo para adolescentes não estão disponíveis neste momento, no entanto, o estudo de Fase 2/3 seguirá os indivíduos incluídos até 2 anos após a vacinação, portanto, esses dados são esperados após a autorização.

Informações limitadas estão disponíveis sobre o uso em adolescentes com algum comprometimento de saúde devido ao pequeno tamanho do estudo.

Informações limitadas estão disponíveis sobre o uso em adolescentes soropositivos devido ao pequeno tamanho do estudo.

De acordo com o relatório da CHMP/EMA há uma revisão em andamento de casos de 'miocardite/pericardite', que foram observados na fase de pós-autorização, principalmente em homens adultos com idade inferior a 30 anos. Dois desses eventos foram relatados nos ensaios clínicos, um em um indivíduo recebendo Comirnaty (um homem de 66 anos) e um em um recebendo placebo. Consequentemente, presume-se que seja um evento raro. Uma estimativa de frequência confiável não está disponível e o impacto da idade sobre esse possível risco não é compreendido. A causalidade



ainda não foi estabelecida. Esta questão de segurança está sendo avaliada pelo PRAC (Europa), por meio dos relatórios mensais de resumo de segurança (MSSRs) para Comirnaty. A ampliação de uso concedida na Europa para se estender o uso da vacina para 12 a 15 anos de idade não prejudicou o resultado da revisão deste tópico de segurança no PRAC e quaisquer conclusões dessa revisão. O resultado disso, incluindo quaisquer recomendações potenciais para os termos da autorização de introdução no mercado, será implementado de forma apropriada pela EMA.

#### Avaliação Risco-benefício:

O benefício de Comirnaty em adolescentes de 12-15 anos de idade foi demonstrado em termos de estudos ponte imunológica por meio da avaliação de títulos de anticorpos neutralizantes, bem como proteção contra doenças sintomáticas.

Os efeitos desfavoráveis conhecidos são considerados aceitáveis em termos de reatogenicidade, que ocorreu com uma frequência ligeiramente superior em comparação com a população adulta avaliada na petição de registro. Nenhuma nova preocupação de segurança foi observada; no entanto, o tamanho do estudo não permitiu a detecção de eventos adversos raros.

A CHMP/EMA ressaltou em sua avaliação que está em curso uma revisão do PRAC de casos de 'miocardite/pericardite', que foram observados na fase pós-autorização, principalmente em homens adultos com idade inferior a 30 anos. Dois desses eventos foram notificados nos ensaios clínicos, um em um sujeito recebendo Comirnaty (um homem de 66 anos) e um em um receptor de placebo. Consequentemente, presume-se que seja um evento raro. Uma estimativa de frequência confiável não está disponível e o impacto da idade sobre esse possível risco não é compreendido. A causalidade ainda não foi estabelecida.

As agências reguladoras americana (US-FDA) e europeia (EMA) consideraram a avaliação de B/R favorável e aprovaram essa ampliação de uso.

A bula proposta atende aos requerimentos específicos da legislação brasileira. No entanto, algumas alterações foram solicitadas via Ofício dependente de publicação (anexo ao final deste Parecer Técnico), para harmonizar ao texto de bula aprovado pela EMA e adequar o regime posológico.

Apesar das incertezas relatadas, considerando a totalidade de evidências, o balanço B/R na indicação solicitada é considerado positivo, principalmente em adolescentes com comorbidades que possuem o risco de COVID-19 grave.

As seguintes incertezas identificadas devem ser adequadamente abordadas após a autorização: a eficácia em longo prazo e a duração da proteção induzida pela vacina, a eficácia na infecção assintomática, a eficácia em grupos especiais entre adolescentes.

#### **Bula**

A bula proposta atende aos requerimentos específicos da legislação brasileira.

**INDICAÇÃO APROVADA:** Comirnaty é indicado para a imunização ativa para prevenir a doença COVID-19 causada pelo vírus SARS-CoV-2 em indivíduos com idade igual ou superior a 12 anos.



**POSOLOGIA APROVADA:** a posologia não foi impactada pela alteração proposta, mas foi solicitado via Ofício dependente de publicação (anexo ao final deste Parecer Técnico) o ajuste do intervalo entre as doses de acordo com os estudos clínicos. Os seguintes textos devem ser utilizados em Posologia: Bula do Paciente - “Para que o esquema vacinal fique completo, você deve receber duas doses da vacina Comirnaty, com um intervalo de 21 dias (3 semanas) entre a primeira e a segunda dose.” E Bula do Profissional da Saúde “Comirnaty é administrada por via intramuscular após a diluição como uma série de 2 doses (0,3 mL cada) com um intervalo de 21 dias (3 semanas).”

## **5. Publicação da Decisão**

A Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa) publicou a ampliação do uso da vacina Comirnaty (vacina covid-19) para indivíduos a partir de 12 anos de idade no Diário Oficial de União nº 108 em 11/06/2021, por meio da Resolução-RE nº 2324, de 10/06/2021.

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