



CORONAVÍRUS • COVID - 19 • VACINA

**Uso Emergencial da Vacina Covid-19 bivalente
(original + Ômicron BA.1 e original + Ômicron
BA.4/5)**

**Comirnaty bivalente
Pfizer**

**Gerência de Avaliação de Produtos Biológicos
Gerência-Geral de Produtos Biológicos, Radiofármacos, Sangue, Tecidos, Células,
Órgãos e Produtos de Terapias Avançadas**



CORONAVÍRUS • COVID - 19 • VACINA

Comirnaty bivalente

Descrição da Vacina





- Desenvolvida pela empresa BioNTech em parceria com a Pfizer;
- Seu insumo farmacêutico ativo biológico é o mRNA, que codifica a proteína S do vírus Sars-Cov-2, encapsulado por nanopartículas lipídicas (NPL).
- Suspensão injetável contendo 30µg de mRNA por dose de 0,3mL, totalizando 6 doses por frasco com 2,25mL. Não necessita diluição.



CORONAVÍRUS • COVID - 19 • VACINA

Apresentações da Vacina Cominarty (covid-19) - Acima de 12 anos
Monovalente e Bivalente - Pfizer (Wyeth Indústria Farmacêutica)

Tipo	Monovalente	Bivalente BA.1	Bivalente BA.4/BA.5
Cor da tampa e da borda do rótulo	 Roxo	 Cinza	 Cinza
Precisa diluir?	Sim	Não	Não
Quantidade de diluente necessária por frasco	2.2 ml	-	-
Volume de cada dose	0.3 ml	0.3 ml	0.3 ml
Número de doses por frasco	6 doses	6 doses	6 doses
Proteção	Variante original	Variante original + BA.1	Variante original + BA.4/BA.5
Uso	Vacinação primária	Dose de reforço	Dose de reforço

2022



Indicação Terapêutica e Posologia

- Imunização ativa para prevenir a COVID-19 causada pelo vírus SARS-CoV-2 em indivíduos com idade **igual ou superior a 12 anos** que tenham recebido anteriormente pelo menos um esquema de vacinação primária contra COVID-19.
- **Administração como DOSE DE REFORÇO** a partir de 3 meses após a série primária de vacina COVID-19 ou da administração de um reforço anterior por uma vacina COVID-19.



CORONAVÍRUS • COVID - 19 • VACINA

Tecnologia Farmacêutica e Qualidade

Desenvolvimento da Vacina

- mRNA desenvolvido a partir de duas sequências de DNA completas da proteína Spike (S) do coronavírus, correspondentes às sequências das cepas BA.1 e BA.4/5;
- O mRNA é encapsulado por nanopartículas lipídicas compostas de ALC-0315, ALC-0159, DSPC e colesterol;
- Mesmos excipientes



Fonte da imagem: <https://www.irishtimes.com/life-and-style/health-family/explained-a-visual-guide-to-how-the-pfizer-covid-19-vaccine-works-1.4436433>

Principais Aspectos da Atualização

- Preparação dos novos bancos mestre e de trabalho estabelecidos para a produção das sequências de mRNA correspondentes às cepas BA.1 e BA.4/5
- Caracterização das estruturas de mRNA (estrutura primária, estrutura do Cap-5', estrutura de ordem superior e atividade biológica)

Principais Aspectos da Atualização

- Validação de processo
 - baixo impacto porque as etapas e controles do processo se mantiveram idênticos ao da vacina original, bem como os fabricantes
- Controle de qualidade das vacinas atualizadas
 - especificações do ativo e acabado das vacinas atualizadas são idênticas à original, com pequenas adaptações na especificação de liberação do produto acabado em relação à identidade e quantificação de mRNA específico de cada cepa

Estabilidade do Produto Terminado

- **Prazo de validade provisório de 12 meses**, quando armazenado a pelo menos **-60°C** e protegido da luz.
- Produto estável por até **10 semanas entre 2 °C e 8 °C** e por até **12 horas em temperatura de 8°C até 30°C**, antes de ser aberto.
- Após aberto, o produto deve ser usado dentro de 12 horas e deve ser mantido entre 2°C e 25°C, sendo mais adequado o armazenamento de 2°C a 8°C.



CORONAVÍRUS • COVID - 19 • VACINA

Estudos Não-Clínicos e Clínicos

Desenvolvimento clínico

O vírus SARS-CoV-2 tem evoluído, resultando em diversas variantes.

A Ômicron é a variante de preocupação antígenicamente mais distinta do vírus original e possui o mais alto grau de evasão imunológica para as vacinas atuais contra a COVID-19.

Vacinas Comirnaty Bivalente BA.1 e BA.4/5 - Desenvolvidas para melhorar a proteção conferida pelas doses de reforço da vacina Comirnaty monovalente, atualmente aprovada, contra a variante do vírus SARS-CoV-2, Omicron



Desenvolvimento clínico

Dados de suporte para aprovação das vacinas bivalentes atualizadas BA.1 e BA.4/5

Estudos não clínicos

Estudos clínicos de segurança e imunogenicidade

Totalidade de dados obtidos no desenvolvimento não clínico e clínico da vacina Comirnaty e pós comercialização da vacina Comirnaty

Desenvolvimento clínico

- **Estudos não clínicos**

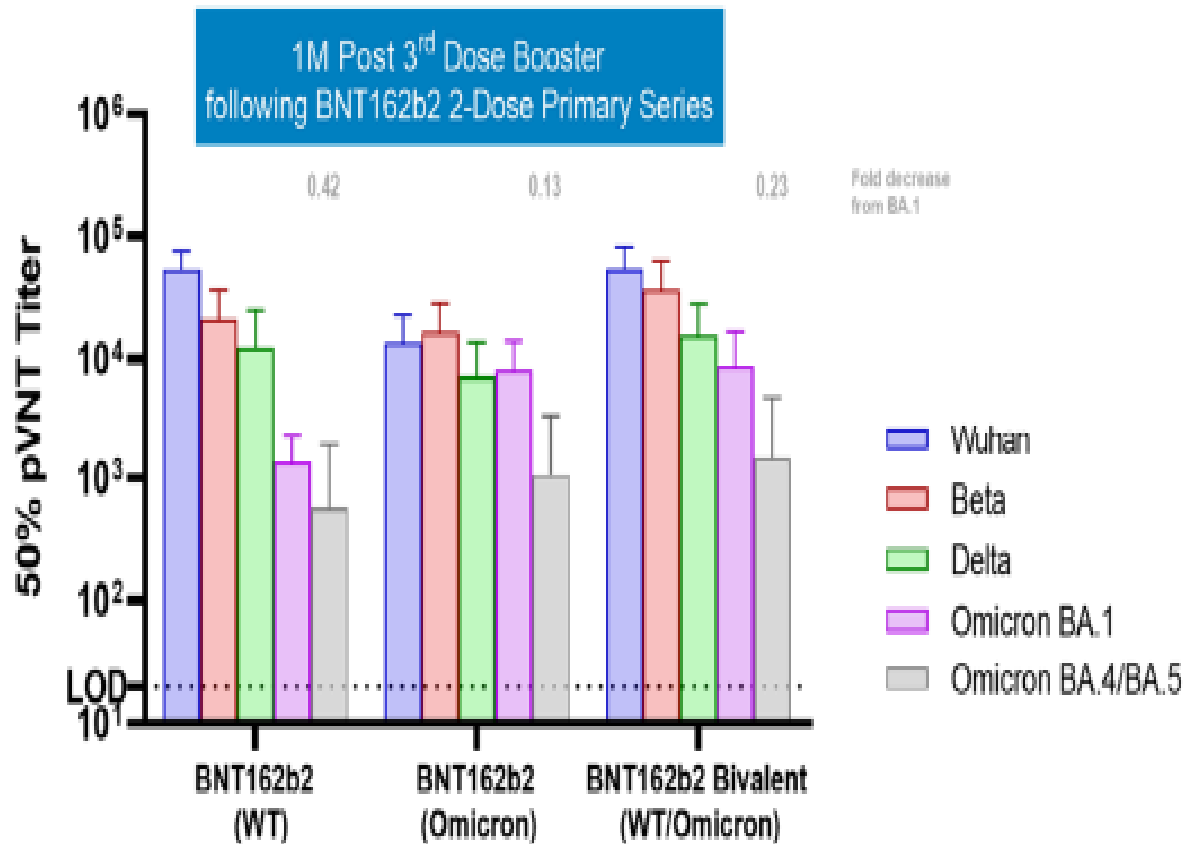
Avaliação não clínica comparativa da resposta imune induzida pela vacinas modificadas com as variantes

- Respostas robustas de anticorpos neutralizantes, e geralmente mais altas contra a variante correspondente à vacina
- Um reforço de 3^a dose a camundongos com as vacinas variantes Ômicron BA.4/BA.5 provocaram uma resposta mais equilibrada contra sublinhagens Ômicron, em comparação com um reforço com uma vacina variante Ômicron BA.1

Desenvolvimento clínico

- Estudos não clínicos**

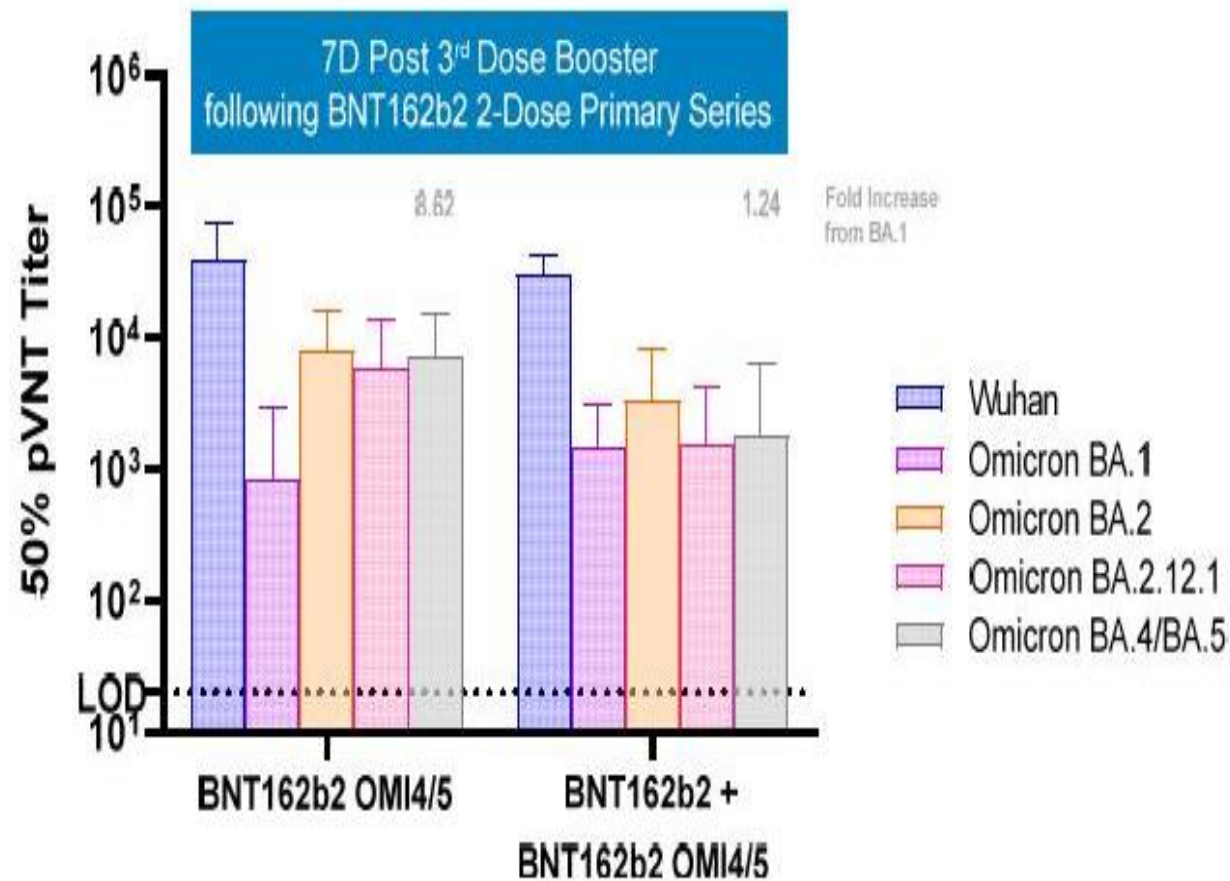
Avaliação não clínica comparativa da resposta imune induzida pela dose de reforço (terceira dose) de vacinas modificadas com a subvariante Omicron BA.1 em camundongos



Desenvolvimento clínico

- Estudos não clínicos

Avaliação não clínica comparativa da reposta imune induzida pela dose de reforço (terceira dose) de vacinas modificadas com a subvariante Omicron BA.4/5 em camundongos



Desenvolvimento clínico

- **Avaliação clínica**

Vacina Comirnaty bivalente BA.4/5

Dados clínicos preliminares e descritivos, de avaliação comparativa de imunogenicidade e de segurança, provenientes do estudo de fase 2, C4591044 em indivíduos adultos de 18 a 55 anos

Vacina Comirnaty bivalente BA.1

Dados clínicos de avaliação comparativa da imunogenicidade e de segurança preliminares, provenientes do estudo de fase 3, C4591044, em adultos com mais de 55 anos

Também foram considerados todos os dados disponíveis, de eficácia, efetividade e segurança sobre a vacina Comirnaty® monovalente atualmente aprovada, e de vacinas em estudo.

Desenvolvimento clínico

- **Avaliação clínica - imunogenicidade comparativa**

Vacina Comirnaty bivalente BA.1

Avaliação comparativa de imunogenicidade entre a vacina bivalente Comirnaty® Bivalente BA.1 e a vacina Comirnaty® monovalente – Resultados após 30 dias da dose de reforço

Título maior de anticorpos neutralizantes contra a variante Ômicron BA.1 e manutenção dos títulos de anticorpos neutralizantes contra a cepa original e contra outras variantes

- Superioridade simples quanto a razão de média geométrica de títulos de anticorpos contra a subvariante Ômicron BA.1
- Não inferioridade para a sororesposta contra a subvariante Ômicron BA.1
- Não inferioridade contra a cepa original



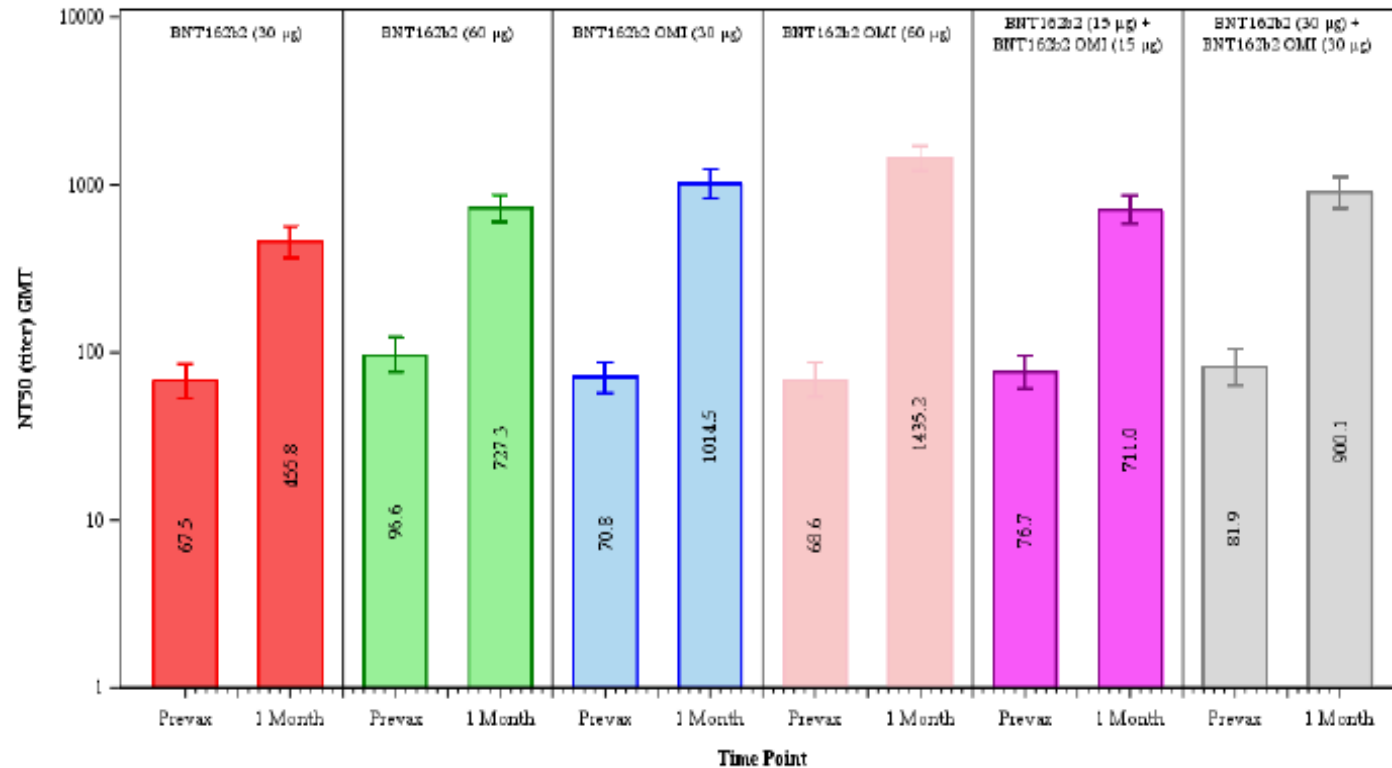
CORONAVÍRUS • COVID - 19 • VACINA

Desenvolvimento clínico

- Avaliação clínica - imunogeninidade comparativa

Vacina Comirnaty bivalente BA.1

Títulos de anticorpos neutralizantes contra Omicron BA.1 - 30 dias após da dose de reforço



Desenvolvimento clínico

- **Avaliação clínica - imunogenicidade comparativa**

Vacina Comirnaty bivalente BA.4/5

Resultados preliminares de 7 dias após a dose de reforço com a Comirnaty® Bivalente BA.4/BA.5 em adultos de 18 a 55 anos e > 55 anos de idade em comparação com o reforço com a vacina Comirnaty® monovalente original em indivíduos > 55 anos de idade.

Resposta maior induzida pela Comirnaty® Bivalente BA.4/BA.5 como reforço

- Títulos de anticorpos neutralizantes específicos para Ômicron BA.4/BA.5 substancialmente mais elevados
- Títulos de anticorpos neutralizantes para a cepa original do vírus também foram mais altos
- Maior aumento de média geométrica de títulos de anticorpos e maior taxa de soroconversão



CORONAVÍRUS • COVID - 19 • VACINA

Desenvolvimento clínico

- Avaliação clínica - imunogenicidade comparativa

Vacina Comirnaty bivalente BA.4/5

Título de anticorpos neutralizantes -
Análise de Imunogenicidade de 7 Dias

Assay	Baseline SARS-CoV-2 Status	Sampling Time Point ^a	Vaccine Group (as Randomized)					
			C4591044 BNT162b2 Bivalent (WT/OMI BA.4/BA.5) 30 µg			C4591031 BNT162b2 30 µg		
			18-55 Years n ^b	GMT ^c (95% CI) ^e	>55 Years n ^b	GMT ^c (95% CI) ^e	>55 Years n ^b	GMT ^c (95% CI) ^e
SARS-CoV-2 FFRNT - Omicron BA.4/BA.5 - NT50 (titer)	All	Prevac	40	90.3 (53.7, 151.9)	39	104.4 (58.6, 186.0)	40	101.1 (54.3, 188.1)
		1 Week	40	566.9 (389.5, 825.1)	39	585.6 (380.8, 900.5)	40	168.5 (103.7, 273.9)
	Positive ^d	Prevac	20	298.6 (180.4, 494.1)	20	394.0 (219.6, 706.9)	20	314.5 (132.4, 747.3)
		1 Week	20	1173.8 (835.0, 1650.0)	20	1302.4 (819.5, 2069.7)	20	429.6 (230.9, 799.5)
	Negative ^e	Prevac	20	27.3 (16.2, 46.1)	19	25.8 (15.8, 42.1)	20	32.5 (17.9, 58.8)
		1 Week	20	273.8 (164.6, 455.4)	19	252.4 (148.0, 430.7)	20	66.1 (40.2, 108.8)
SARS-CoV-2 FFRNT - reference strain - NT50 (titer)	All	Prevac	40	618.2 (397.1, 962.3)	39	687.2 (414.9, 1138.1)	40	808.7 (437.4, 1495.1)
		1 Week	40	2472.8 (1841.7, 3320.1)	39	2201.1 (1538.9, 3148.1)	40	1631.4 (1153.0, 2308.4)
	Positive ^d	Prevac	20	1371.9 (887.2, 2121.3)	20	2008.5 (1254.1, 3216.8)	20	2430.3 (1189.6, 4964.9)
		1 Week	20	3683.7 (2741.9, 4948.8)	20	3620.4 (2376.4, 5515.6)	20	2890.1 (1767.7, 4725.3)
	Negative ^e	Prevac	20	278.6 (150.7, 515.1)	19	222.2 (125.1, 394.7)	20	269.1 (124.7, 580.5)
		1 Week	20	1660.0 (1037.1, 2656.8)	19	1303.6 (776.7, 2187.8)	20	920.9 (636.0, 1333.5)



CORONAVÍRUS • COVID - 19 • VACINA

Desenvolvimento clínico

Avaliação de segurança Comirnaty® Bivalente BA.1 e BA.4/BA.5

Avaliação preliminar da **Comirnaty® Bivalente BA.4/BA.5** utilizada como segunda dose de reforço (quarta dose) em 300 indivíduos de 18 a 55 anos de idade - estudo de fase 2

Avaliação preliminar da **Comirnaty® Bivalente BA.1** utilizada como segunda dose de reforço (quarta dose) em 306 participantes > 55 anos que receberam a vacina Comirnaty® Bivalente BA.1 - estudo de fase 3



Desenvolvimento clínico

Avaliação de segurança Comirnaty® Bivalente BA.1 e BA.4/BA.5

Os resultados dos estudos mostraram que as reações adversas locais e sistêmicas foram em sua maioria de gravidade leve a moderada, e de curta duração. As reações adversas mais comuns foram dor no local da injeção, fadiga, dor de cabeça, dor muscular, calafrios, dor nas articulações, vermelhidão no local da injeção, inchaço no local da injeção, diarreia e febre.

Perfil de segurança das vacinas bivalentes foi semelhante ao perfil conhecido da Comirnaty® original monovalente



CORONAVÍRUS • COVID - 19 • VACINA

Incertezas, conclusões e termo de compromisso



Incertezas sobre os benefícios

Eficácia

A eficácia da vacina Comirnaty® Bivalente BA.4/BA.5 utilizada como dose de reforço para a proteção contra a COVID-19 não é conhecida.

Considerando o perfil de imunogenicidade e eficácia/efetividade já conhecidos da vacina Comirnaty® é esperado que a vacina Comirnaty® Bivalente BA.4/BA.5 seja eficaz como dose de reforço em indivíduos com idade igual ou superior a 12 anos

Duração da proteção

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

Imunogenicidade em população pediátrica

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



CORONAVÍRUS • COVID - 19 • VACINA

Incertezas sobre os riscos

Reações adversas raras desconhecidas

Perfil de segurança em longo prazo

Perfil de segurança em população especial (ex. Gravidez, Lactação)



CORONAVÍRUS • COVID - 19 • VACINA

Termo de compromisso

Dados adicionais de estudos clínicos em andamento e planejados para avaliação da eficácia, efetividade e segurança das vacinas bivalentes atualizadas.

Conclusão benefício-risco

Resultados da avaliação clínica e não clínica das vacinas Comirnaty® Bivalentes BA.1 e BA.4/BA.5 como dose de reforço, evidenciam benefício em termos de aumento na capacidade de geração de anticorpos neutralizantes contra todas as subvariantes Ômicron analisadas, com resposta maior para as subvariantes específicas presentes em cada vacina bivalente atualizada.

A avaliação de segurança foi consistente com o perfil já conhecido de segurança da vacina Comirnaty® e não trouxe preocupações adicionais.

Em conjunto com os dados já conhecidos de eficácia/efetividade da vacina Comirnaty®, os dados permitem concluir que as vacinas bivalentes atualizadas irão resultar em benefício clínico, com aumento da proteção e da duração da proteção contra a variante e subvariantes Ômicron, quando administradas como dose de reforço.

Conclusão benefício-risco

É possível concluir, com base na totalidade das evidências científicas disponíveis, que os benefícios conhecidos e potenciais das vacinas Comirnaty® Bivalente BA.1 e BA.4/BA.5 superam os seus riscos conhecidos e potenciais para a prevenção de COVID -19 em indivíduos com 12 anos de idade ou mais, quando administradas como dose de reforço pelo menos 3 meses após a conclusão da vacinação primária ou recebimento da dose de reforço mais recente, com qualquer vacina COVID-19 monovalente autorizada ou aprovada pela Anvisa.

Diante da situação epidemiológica no Brasil, da avaliação realizada e da melhoria da resposta imunológica, a GGBIO recomenda à Diretoria Colegiada a aprovação das vacinas Comirnaty® Bivalente BA.1 e Comirnaty® Bivalente BA.4/BA.5

Agência Nacional de Vigilância Sanitária - Anvisa



www.gov.br/anvisa