

▼ Este medicamento está sujeito a monitorização adicional. Isto irá permitir a rápida identificação de nova informação de segurança. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas. Para saber como notificar reações adversas, ver secção 4.8.

1. NOME DO MEDICAMENTO

Comirnaty 10 microgramas/dose concentrado para dispersão injetável
Vacina de mRNA contra a COVID-19

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Frasco para injetáveis multidose com uma tampa laranja que tem de ser diluído antes da utilização.

Um frasco para injetáveis (1,3 ml) contém 10 doses de 0,2 ml após a diluição, ver secções 4.2 e 6.6.

Uma dose (0,2 ml) contém 10 microgramas de tozinamerano, uma vacina de mRNA contra a COVID-19 (com nucleósido modificado, incorporados em nanopartículas lipídicas).

Tozinamerano é um RNA mensageiro (mRNA) de cadeia simples com estrutura 5-cap, produzido usando transcrição *in vitro* sem células a partir dos moldes de DNA correspondentes, codificando a proteína S (*Spike*) do vírus SARS-CoV-2.

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Concentrado para dispersão injetável (concentrado estéril).

A vacina é uma dispersão congelada de cor branca a esbranquiçada (pH: 6,9 – 7,9).

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

Comirnaty 10 microgramas/dose concentrado para dispersão injetável é indicado para a imunização ativa para prevenir a COVID-19 causada pelo SARS-CoV-2 em indivíduos com idade entre os 5 e 11 anos.

A utilização desta vacina deve seguir as recomendações oficiais.

4.2 Posologia e modo de administração

Posologia

Crianças com idade entre os 5 e 11 anos (ou seja, com 5 a menos de 12 anos de idade)

Comirnaty 10 microgramas/dose é administrado por via intramuscular após a diluição como uma dose única de 0,2 ml para crianças entre os 5 e os 11 anos de idade, independentemente do estado de vacinação anterior contra a COVID-19 (ver secções 4.4 e 5.1).

Para indivíduos que foram vacinados anteriormente com uma vacina contra a COVID-19, Comirnaty deve ser administrado, pelo menos, 3 meses depois da dose mais recente da vacina contra a COVID-19.

Gravemente imunocomprometidos com idade igual ou superior a 5 anos

Poderão ser administradas doses adicionais a indivíduos gravemente imunocomprometidos, de acordo com as recomendações nacionais (ver secção 4.4).

Comirnaty 10 microgramas/dose deve ser utilizado apenas para crianças com idade entre os 5 e 11 anos.

População pediátrica

Existem formulações pediátricas disponíveis para lactentes com idade igual ou superior a 6 meses e crianças com menos de 12 anos de idade. Para mais informações, consultar o Resumo das Características do Medicamento de outras formulações.

A segurança e eficácia da vacina em lactentes com menos de 6 meses de idade não foram ainda estabelecidas.

Modo de administração

Comirnaty 10 microgramas/dose concentrado para dispersão injetável deve ser administrado por via intramuscular após a diluição (ver secção 6.6).

Após a diluição, os frascos para injetáveis de Comirnaty contêm 10 doses de 0,2 ml de vacina. Para extrair 10 doses de um único frasco para injetáveis, devem ser utilizadas seringas e/ou agulhas de baixo volume morto. A combinação de seringa e agulha deve ter um volume morto não superior a 35 microlitros. Se forem utilizadas seringas e agulhas padrão, pode não haver volume suficiente para extrair 10 doses de um único frasco para injetáveis. Independentemente do tipo de seringa e agulha:

- Cada dose tem de conter 0,2 ml de vacina.
- Se a quantidade de vacina restante no frasco para injetáveis não puder fornecer uma dose completa de 0,2 ml, elimine o frasco para injetáveis e qualquer volume em excesso.
- Não junte o excesso de vacina de vários frascos para injetáveis.

O local preferencial é o músculo deltoide no braço.

Não injete a vacina por via intravascular, subcutânea ou intradérmica.

A vacina não deve ser misturada na mesma seringa com quaisquer outras vacinas ou medicamentos.

Para precauções antes da administração da vacina, ver a secção 4.4.

Para instruções de descongelamento, manuseamento e eliminação da vacina, ver a secção 6.6.

4.3 Contraindicações

Hipersensibilidade à substância ativa ou a qualquer um dos excipientes mencionados na secção 6.1.

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

Rastreabilidade

De modo a melhorar a rastreabilidade dos medicamentos biológicos, o nome e o número de lote do medicamento administrado devem ser registados de forma clara.

Recomendações gerais

Hipersensibilidade e anafilaxia

Foram notificados acontecimentos de anafilaxia. Deve estar imediatamente disponível tratamento médico e supervisão na eventualidade de uma reação anafilática após a administração da vacina.

Recomenda-se uma observação atenta durante, pelo menos, 15 minutos após a vacinação. Não deve administrar-se uma dose subsequente da vacina a indivíduos que apresentaram anafilaxia aquando da dose anterior de Comirnaty.

Miocardite e pericardite

Existe um risco acrescido de miocardite e pericardite após a vacinação com Comirnaty. Estas doenças podem desenvolver-se em apenas alguns dias após a vacinação e ocorreram principalmente no período de 14 dias. Foram observadas mais frequentemente após a segunda dose da vacinação e mais frequentemente em jovens do sexo masculino (ver secção 4.8). Os dados disponíveis indicam que a maior parte dos casos recuperam. Alguns casos exigiram suporte com cuidados intensivos e foram observados casos fatais.

Os profissionais de saúde devem estar atentos aos sinais e sintomas de miocardite e pericardite. Os indivíduos vacinados (incluindo pais ou cuidadores) devem ser instruídos a procurar assistência médica imediata caso desenvolvam sintomas indicativos de miocardite ou pericardite, tais como dor no peito (aguda e persistente), falta de ar ou palpitações após a vacinação.

Os profissionais de saúde devem consultar orientações disponíveis e/ou especialistas nesta área para diagnosticar e tratar esta doença.

Reações relacionadas com ansiedade

Podem ocorrer reações relacionadas com ansiedade, incluindo reação vasovagal (síncope), hiperventilação, ou reações relacionadas com stress (p. ex., tonturas, palpitações, aumento da frequência cardíaca, alterações na tensão arterial, parestesia, hipostesia e sudação), associadas ao processo de vacinação em si. As reações relacionadas com stress são temporárias e resolvem-se por si. Os indivíduos devem ser aconselhados a comunicarem quaisquer sintomas à pessoa que administra a vacina para sua avaliação. É importante que sejam tomadas precauções para evitar lesões causadas por desmaio.

Comorbilidades

A vacinação deve ser adiada em indivíduos que apresentem doença febril aguda grave ou infeção aguda. A presença de uma infeção ligeira e/ou febre baixa não deve causar o adiamento da vacinação.

Trombocitopenia e perturbações da coagulação

Tal como em outras injeções intramusculares, a vacina deve ser administrada com precaução em indivíduos que estejam a receber tratamento anticoagulante ou que apresentem trombocitopenia ou qualquer perturbação da coagulação (tal como hemofilia) dado que pode ocorrer hemorragia ou hematoma após uma administração intramuscular nestes indivíduos.

Indivíduos imunocomprometidos

A eficácia e a segurança da vacina não foram avaliadas em indivíduos imunocomprometidos, incluindo aqueles a receber tratamento imunossupressor. A eficácia de Comirnaty pode ser inferior em indivíduos imunocomprometidos.

Duração da proteção

Desconhece-se a duração da proteção proporcionada pela vacina, estando esta ainda a ser determinada por ensaios clínicos em curso.

Limitações da eficácia da vacina

Tal como em qualquer vacina, é possível que a vacinação com Comirnaty não proteja todos os indivíduos que recebam a vacina. É possível que os indivíduos não fiquem totalmente protegidos até 7 dias após a sua vacinação.

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

Não foram realizados estudos de interação.

A administração concomitante de Comirnaty com outras vacinas não foi estudada.

4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

Gravidez

Uma grande quantidade de dados observacionais provenientes de mulheres grávidas vacinadas com Comirnaty durante o segundo e terceiro trimestres não mostrou um aumento de resultados adversos na gravidez. Embora os dados sobre os resultados de gravidez após a vacinação durante o primeiro trimestre sejam atualmente limitados, não se observou qualquer aumento do risco de aborto espontâneo. Os estudos em animais não indicam efeitos nefastos, diretos ou indiretos, no que respeita à gravidez, ao desenvolvimento embrionário/fetal, ao parto ou desenvolvimento pós-natal (ver secção 5.3). Comirnaty pode ser utilizado durante a gravidez.

Amamentação

Não se prevêem efeitos sobre o recém-nascido/bebé amamentado, uma vez que a exposição sistémica da mulher que amamenta à Comirnaty é negligenciável. Os dados observacionais provenientes de mulheres que amamentaram após a vacinação não demonstraram risco de efeitos adversos nos recém-nascidos/bebés amamentados. Comirnaty pode ser utilizado durante a amamentação.

Fertilidade

Os estudos com animais não indicam efeitos nefastos, diretos ou indiretos, no que respeita à toxicidade reprodutiva (ver secção 5.3).

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir ou utilizar máquinas

Os efeitos de Comirnaty sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas são nulos ou desprezáveis. Contudo, alguns dos efeitos mencionados na secção 4.8 podem afetar temporariamente a capacidade de conduzir ou utilizar máquinas.

4.8 Efeitos indesejáveis

Resumo do perfil de segurança

Crianças com idade entre os 5 e 11 anos (ou seja, com 5 a menos de 12 anos de idade) – após 2 doses

No Estudo 3, um total de 3109 crianças com idade entre os 5 a 11 anos receberam, pelo menos, uma dose de Comirnaty 10 µg e um total de 1538 crianças com idade entre os 5 e 11 anos receberam placebo. No momento da análise da Fase 2/3 do Estudo 3 com dados até à data de corte de 20 de maio de 2022, 2206 crianças (1481 receberam Comirnaty 10 µg e 725 receberam placebo) foram acompanhadas durante ≥ 4 meses após a segunda dose no período de seguimento controlado por placebo em ocultação. A avaliação da segurança no Estudo 3 está em curso.

O perfil global de segurança de Comirnaty em participantes com idade entre os 5 e 11 anos foi semelhante ao observado em participantes com idade igual ou superior a 16 anos. As reações adversas mais frequentes em crianças com idade entre os 5 e 11 anos após terem recebido 2 doses foram dor no local de injeção (> 80%), fadiga (> 50%), cefaleia (> 30%), rubor e tumefação no local de injeção (≥ 20%), mialgia, arrepios e diarreia (> 10%).

Crianças com idade entre os 5 e 11 anos (ou seja, com 5 a menos de 12 anos de idade) – após a dose de reforço

Num subconjunto do Estudo 3, um total de 401 crianças com idade entre os 5 e 11 anos receberam uma dose de reforço de Comirnaty 10 µg, pelo menos, 5 meses (intervalo de 5 a 9 meses) após completarem o esquema primário. A análise do subconjunto da Fase 2/3 do Estudo 3 baseia-se em dados até à data de *cutoff* de 22 de março de 2022 (mediana do tempo de seguimento de 1,3 meses).

O perfil global de segurança para a dose de reforço foi semelhante ao observado após o esquema primário. As reações adversas mais frequentes em crianças com idade entre os 5 e 11 anos foram dor no local de injeção (> 70%), fadiga (> 40%), cefaleia (> 30%), mialgia, arrepios, rubor e tumefação no local de injeção (> 10%).

Adolescentes com idade entre os 12 e 15 anos – após 2 doses

Numa análise do seguimento da segurança de longa duração do Estudo 2, 2260 adolescentes (1131 que receberam Comirnaty e 1129 que receberam placebo) tinham entre 12 e 15 anos de idade. Destes, 1559 adolescentes (786 que receberam Comirnaty e 773 que receberam placebo) foram acompanhados durante ≥ 4 meses após a segunda dose.

O perfil global de segurança de Comirnaty em adolescentes com idade entre os 12 e 15 anos foi semelhante ao observado em participantes com idade igual ou superior a 16 anos. As reações adversas mais frequentes nos adolescentes com idade entre os 12 e 15 anos que receberam 2 doses, foram: dor no local de injeção (> 90%), fadiga e cefaleia (> 70%), mialgia e arrepios (> 40%), artralgia e pirexia (> 20%).

Participantes com idade igual ou superior a 16 anos – após 2 doses

No Estudo 2, um total de 22 026 participantes com idade igual ou superior a 16 anos receberam, pelo menos, 1 dose de Comirnaty 30 µg e um total de 22 021 participantes com idade igual ou superior a 16 anos receberam placebo (incluindo 138 e 145 adolescentes com 16 e 17 anos de idade nos grupos da vacina e de placebo, respetivamente). Um total de 20 519 participantes com idade igual ou superior a 16 anos receberam 2 doses de Comirnaty.

No momento da análise do Estudo 2, com data de fecho de dados de 13 de março de 2021 para o período de seguimento controlado com placebo, em ocultação, até às datas de desocultação dos participantes, um total de 25 651 (58,2%) participantes (13 031 participantes que receberam Comirnaty e 12 620 participantes que receberam placebo) com idade igual ou superior a 16 anos, foram acompanhados durante ≥ 4 meses após a segunda dose. Esta análise incluiu um total de 15 111 participantes (7704 participantes que receberam Comirnaty e 7407 participantes que receberam placebo) com idade entre os 16 e os 55 anos, e um total de 10 540 participantes (5327 participantes que receberam Comirnaty e 5 213 participantes que receberam placebo) com idade igual ou superior a 56 anos.

As reações adversas mais frequentes em participantes com idade igual ou superior a 16 anos que receberam 2 doses, foram dor no local de injeção (>80%), fadiga (>60%), cefaleias (>50%), mialgia (>40%), arrepios (>30%), artralgia (>20%), pirexia e tumefação no local de injeção (>10%). Geralmente, foram de intensidade ligeira ou moderada e resolveram-se alguns dias após a vacinação. Uma frequência ligeiramente inferior de reatogenicidade foi associada à idade mais avançada.

O perfil de segurança em 545 participantes com idade igual ou superior a 16 anos que receberam Comirnaty e que eram seropositivos para o vírus SARS-CoV-2 no início do estudo foi semelhante ao observado na população em geral.

Participantes com idade igual ou superior a 12 anos – após a dose de reforço

Um subconjunto de participantes do Estudo 2 de Fase 2/3, com 306 adultos, com idade entre os 18 e 55 anos, que completaram o esquema de vacinação original de 2 doses de Comirnaty, receberam uma dose de reforço de Comirnaty, aproximadamente, 6 meses (intervalo de 4,8 a 8,0 meses) depois de receberem a Dose 2. No total, os participantes que receberam uma dose de reforço, tiveram uma mediana de tempo de seguimento de 8,3 meses (intervalo de 1,1 a 8,5 meses) e 301 participantes foram seguidos durante ≥ 6 meses após a dose de reforço até à data de *cutoff* dos dados (22 de novembro de 2021).

O perfil global de segurança da dose de reforço foi semelhante ao que foi observado após 2 doses. As reações adversas mais frequentes em participantes com idade entre os 18 e 55 anos foram dor no local de injeção (> 80%), fadiga (> 60%), cefaleia (> 40%), mialgia (> 30%), arrepios e artralgia (> 20%).

No Estudo 4, um estudo controlado por placebo sobre a dose de reforço, participantes com idade igual ou superior a 16 anos do Estudo 2 receberam uma dose de reforço de Comirnaty (5081 participantes), ou placebo (5044 participantes), pelo menos, 6 meses após a segunda dose de Comirnaty. No total, os participantes que receberam uma dose de reforço, tiveram uma mediana de tempo de seguimento de 2,8 meses (intervalo de 0,3 a 7,5 meses) após a dose de reforço no período de seguimento em ocultação controlado por placebo até à data de fecho de dados (8 de fevereiro de 2022). Destes, 1281 participantes (895 com Comirnaty e 386 com placebo) foram seguidos durante ≥ 4 meses após a dose de reforço de Comirnaty. Não foram identificadas novas reações adversas à Comirnaty.

Um subconjunto de participantes do estudo 2 de Fase 2/3 composto por 825 adolescentes com idade entre os 12 e 15 anos que completaram o esquema de vacinação original de 2 doses de Comirnaty, receberam uma dose de reforço de Comirnaty cerca de 11,2 meses (intervalo de 6,3 a 20,1 meses) após terem recebido a Dose 2. No total, os participantes que receberam uma dose de reforço, tiveram uma mediana de tempo de seguimento de 9,5 meses (intervalo de 1,5 a 10,7 meses) com base em dados até à data de *cutoff* (3 de novembro de 2022). Não foram identificadas novas reações adversas à Comirnaty.

Dose de reforço após o esquema de vacinação primário com outra vacina contra a COVID-19 autorizada

Não foram identificadas quaisquer questões novas de segurança em 5 estudos independentes sobre a utilização de uma dose de reforço de Comirnaty em indivíduos que tinham completado o esquema de vacinação primário com outra vacina contra a COVID-19 autorizada (dose de reforço heteróloga) (ver secção 5.1).

Lista tabelada de reações adversas em estudos clínicos e experiência pós-comercialização em indivíduos com idade igual ou superior a 5 anos

As reações adversas observadas durante os estudos clínicos estão indicadas em baixo de acordo com as seguintes categorias de frequência: Muito frequentes ($\geq 1/10$), Frequentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), Pouco frequentes ($\geq 1/1000$ a $< 1/100$), Raros ($\geq 1/10\,000$ a $< 1/1000$), Muito raros ($< 1/10\,000$), Desconhecido (não pode ser calculado a partir dos dados disponíveis).

Tabela 1. Reações adversas em estudos clínicos com Comirnaty e experiência pós-comercialização em indivíduos com idade igual ou superior a 5 anos

Classe de sistemas de órgãos	Frequência	Reações adversas
Doenças do sangue e do sistema linfático	Frequentes	Linfadenopatia ^a
Doenças do sistema imunitário	Pouco frequentes	Reações de hipersensibilidade (p. ex., erupção cutânea, prurido, urticária ^b , angioedema ^b)
	Desconhecido	Anafilaxia
Doenças do metabolismo e da nutrição	Pouco frequentes	Diminuição do apetite
Perturbações do foro psiquiátrico	Pouco frequentes	Insónia
Doenças do sistema nervoso	Muito frequentes	Cefaleias
	Pouco frequentes	Tonturas ^d ; letargia
	Raros	Paralisia facial periférica aguda ^c
	Desconhecido	Parestesia ^d ; hipostesia ^d
Cardiopatias	Muito raros	Miocardite ^d ; pericardite ^d
Afeções gastrointestinais	Muito frequentes	Diarreia ^d
	Frequentes	Náuseas; vômitos ^d
Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos	Pouco frequentes	Hiperidrose; suores noturnos
	Desconhecido	Eritema multiforme ^d
Afeções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos	Muito frequentes	Artralgia; mialgia
	Pouco frequentes	Dor nas extremidades ^e

Doenças do sistema reprodutor e da mama	Desconhecido	Fluxo menstrual abundante ⁱ
Perturbações gerais e alterações no local de administração	Muito frequentes	Dor no local de injeção; fadiga; arrepios; pirexia ^f ; tumefação no local de injeção
	Frequentes	Rubor no local de injeção ^h
	Pouco frequentes	Astenia; mal-estar geral; prurido no local de injeção
	Desconhecido	Edema extenso do membro vacinado ^d ; edema facial ^g

- a. Em participantes com idade igual ou superior a 5 anos, foi observada uma frequência superior de linfadenopatia após uma dose de reforço ($\leq 2,8\%$) do que após doses primárias ($\leq 0,9\%$) da vacina.
- b. A categoria de frequência para urticária e angioedema foi rara.
- c. Durante o período de seguimento de segurança do ensaio clínico e até 14 de novembro de 2020, foi notificada a ocorrência de paralisia facial periférica aguda (ou paralisia) em quatro participantes no grupo da Vacina de mRNA contra a COVID-19. O início da paralisia facial ocorreu no Dia 37 após a Dose 1 (o participante não recebeu a Dose 2) e nos Dias 3, 9, e 48 após a Dose 2. Não foram notificados casos de paralisia facial periférica aguda no grupo de placebo.
- d. Reação adversa determinada após a autorização.
- e. Refere-se ao braço vacinado.
- f. Observou-se uma maior frequência de pirexia após a segunda dose em comparação com a primeira dose.
- g. Na fase de pós-comercialização foi notificado edema facial em pessoas vacinadas com história de preenchimentos dermatológicos com produtos injetáveis.
- h. Rubor do local de injeção ocorreu com maior frequência (muito frequente) em crianças com idade entre os 5 e 11 anos.
- i. A maioria dos casos parece de natureza não grave e temporária.

Descrição de reações adversas selecionadas

Miocardite e pericardite

O risco acrescido de miocardite após a vacinação com Comirnaty é mais elevado em jovens do sexo masculino (ver secção 4.4).

Dois grandes estudos farmacoepidemiológicos europeus avaliaram o risco acrescido em jovens do sexo masculino após a segunda dose de Comirnaty. Um estudo demonstrou que, num período de 7 dias após a segunda dose, ocorreram cerca de mais 0,265 (IC de 95%: 0,255 - 0,275) casos de miocardite em pessoas do sexo masculino com idades compreendidas entre os 12 e os 29 anos por 10 000, em comparação com pessoas não expostas. Noutro estudo, num período de 28 dias após a segunda dose, registaram-se mais 0,56 (IC de 95%: 0,37 - 0,74) casos de miocardite em pessoas do sexo masculino com idades compreendidas entre os 16 e os 24 anos por 10 000, em comparação com pessoas não expostas.

Dados limitados indicam que o risco de miocardite e pericardite após a vacinação com Comirnaty em crianças com idade entre os 5 e 11 anos parece ser inferior do que entre os 12 e os 17 anos de idade.

Notificação de suspeitas de reações adversas

A notificação de suspeitas de reações adversas após a autorização do medicamento é importante, uma vez que permite uma monitorização contínua da relação benefício-risco do medicamento. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas através do sistema nacional de notificação do INFARMED I.P. e que incluam o número de lote se disponível.

Sítio da internet: <http://www.infarmed.pt/web/infarmed/submissaoram>
(preferencialmente)

ou através dos seguintes contactos:

Direção de Gestão do Risco de Medicamentos
Parque da Saúde de Lisboa, Av. Brasil 53
1749-004 Lisboa
Tel: +351 21 798 73 73

Linha do Medicamento: 800222444 (gratuita)
E-mail: farmacovigilancia@infarmed.pt

4.9 Sobredosagem

Estão disponíveis dados sobre a sobredosagem de 52 participantes incluídos no ensaio clínico que, devido a um erro na diluição, receberam 58 microgramas de Comirnaty. Os indivíduos vacinados não apresentaram qualquer aumento na reatogenicidade ou reações adversas.

Em caso de sobredosagem, recomenda-se a monitorização dos sinais vitais e o possível tratamento sintomático.

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: vacinas, vacinas virais, código ATC: J07BN01

Mecanismo de ação

O RNA mensageiro com nucleósido modificado em Comirnaty está formulado em nanopartículas lipídicas, permitindo que o RNA não replicante entre nas células hospedeiras, com consequente expressão transitória direta do antígeno S do vírus SARS-CoV-2. O mRNA codifica a proteína S (*Spike*) integral ligada à membrana, com duas mutações pontuais na hélice central. A mutação destes dois aminoácidos para a prolina bloqueia a proteína S (*Spike*) numa conformação pré-fusão antigenicamente preferida. A vacina induz respostas de imunidade mediada por células e anticorpos neutralizantes contra o antígeno S (*Spike*), o que pode contribuir para a proteção contra a COVID-19.

Eficácia

O Estudo 2 é um estudo de Fase 1/2/3 multicêntrico, multinacional, aleatorizado, controlado por placebo, com ocultação do observador, para seleção de vacina-candidata, e determinação da dose e eficácia com participantes de idade igual ou superior a 12 anos. A aleatorização foi estratificada por idade: 12 a 15 anos de idade, 16 a 55 anos de idade, ou idade igual ou superior a 56 anos, com um mínimo de 40% dos participantes no estrato ≥ 56 anos. O estudo excluiu participantes imunocomprometidos e que tinham diagnóstico clínico ou microbiológico prévio de COVID-19. Foram incluídos participantes com doença preexistente estável, definida como doença que não necessitou de alteração significativa no tratamento ou hospitalização por agravamento da doença durante as 6 semanas anteriores à inclusão, bem como participantes com infeção estável conhecida com o vírus da imunodeficiência humana (VIH), vírus da hepatite C (VHC) ou vírus da hepatite B (VHB).

Eficácia em participantes com idade igual ou superior a 16 anos – após 2 doses

Na Fase 2/3 do Estudo 2, com base nos dados acumulados até 14 de novembro de 2020, foram aleatorizados aproximadamente 44 000 participantes num rácio 1:1 para receber 2 doses da Vacina de mRNA contra a COVID-19 ou placebo. As análises de eficácia incluíram participantes que tinham recebido a segunda dose no prazo de 19 a 42 dias após a primeira administração. A maioria (93,1%) dos indivíduos vacinados receberam a segunda dose 19 a 23 dias após a primeira dose. Está previsto o seguimento dos participantes até 24 meses após a Dose 2, para avaliações de segurança e eficácia contra a COVID-19. No estudo clínico, os participantes tinham de cumprir um intervalo mínimo de 14 dias antes e depois da administração de uma vacina contra a gripe, para poderem receber a Vacina de mRNA contra a COVID-19 ou placebo. No estudo clínico, os participantes tinham de cumprir um intervalo mínimo de 60 dias antes ou depois de receberem derivados sanguíneos/plasmáticos ou imunoglobulinas até ao final do estudo para poderem receber a Vacina de mRNA contra a COVID-19 ou placebo.

A população para a análise do parâmetro primário de eficácia incluiu 36 621 participantes com idade igual ou superior a 12 anos (18 242 no grupo da Vacina de mRNA contra a COVID-19 e 18 379 no grupo de placebo), sem evidência de infecção prévia pelo vírus SARS-CoV-2 até 7 dias após a segunda dose. Além disso, 134 participantes tinham entre 16 e 17 anos de idade (66 no grupo da Vacina de mRNA contra a COVID-19 e 68 no grupo de placebo) e 1616 participantes tinham 75 anos de idade ou mais (804 no grupo da Vacina de mRNA contra a COVID-19 e 812 no grupo de placebo).

Aquando da análise primária de eficácia, os participantes tinham sido seguidos para COVID-19 sintomática durante um total de 2214 pessoa-anos no grupo da Vacina de mRNA contra a COVID-19 e durante um total de 2222 pessoa-anos no grupo de placebo.

Não houve diferenças clínicas significativas na eficácia global da vacina em participantes com risco de COVID-19 grave, incluindo aqueles com 1 ou mais comorbilidades que aumentem o risco de COVID-19 grave (p. ex., asma, índice de massa corporal (IMC) ≥ 30 kg/m², doença pulmonar crônica, diabetes mellitus, hipertensão).

As informações sobre a eficácia da vacina estão apresentadas na Tabela 2.

Tabela 2. Eficácia da vacina – Primeira ocorrência de COVID-19 no período de 7 dias após a Dose 2, por subgrupo etário – participantes sem evidência de infecção no período de 7 dias após a Dose 2 – população com eficácia avaliável (7 dias)

Primeira ocorrência de COVID-19 no período de 7 dias após a Dose 2 em participantes sem evidência de infecção prévia pelo vírus SARS-CoV-2 *			
Subgrupo	Vacina de mRNA contra a COVID-19 N^a = 18 198 casos n1^b Tempo de vigilância^c (n2^d)	Placebo N^a = 18 325 casos n1^b Tempo de vigilância^c (n2^d)	Eficácia da vacina % (95% IC)^e
Todos os participantes	8 2,214 (17 411)	162 2,222 (17 511)	95,0 (90,0; 97,9)
16 a 64 anos de idade	7 1,706 (13 549)	143 1,710 (13 618)	95,1 (89,6; 98,1)
65 anos de idade ou mais	1 0,508 (3848)	19 0,511 (3880)	94,7 (66,7; 99,9)
65 a 74 anos de idade	1 0,406 (3074)	14 0,406 (3095)	92,9 (53,1; 99,8)
75 anos de idade ou mais	0 0,102 (774)	5 0,106 (785)	100,0 (-13,1, 100,0)

Nota: Os casos confirmados foram determinados por transcrição reversa associada a reação em cadeia da polimerase (RT-PCR, *Reverse Transcription Polymerase Chain Reaction*) e, pelo menos, 1 sintoma consistente com COVID-19 [*Definição de caso: (pelo menos 1 de) febre, início ou agravamento de tosse, início ou agravamento de falta de ar, arrepios, início ou agravamento de dor muscular, perda de paladar ou olfato, dor de garganta, diarreia ou vômitos.]

* Foram incluídos na análise participantes que não tinham evidência serológica ou virológica (até 7 dias após receberem a última dose) de infecção prévia pelo vírus SARS-CoV-2 [ou seja, anticorpos com N ligante (soro) negativos na Visita 1 e vírus SARS-CoV-2 não detectado por NAAT (exsudado nasal) nas Visitas 1 e 2], e com NAAT (exsudado nasal) negativo em qualquer visita não programada no período de 7 dias após a Dose 2.

a. N = Número de participantes no grupo especificado.

b. n1 = Número de participantes que correspondem à definição do parâmetro de avaliação.

c. Tempo total de vigilância em 1000 pessoa-anos para o parâmetro de avaliação especificado em todos os participantes dentro de cada grupo de risco para o parâmetro de avaliação. O período de tempo para número acumulado de casos de COVID-19 corresponde a 7 dias após a Dose 2 até ao final do período de vigilância.

d. n2 = Número de participantes em risco para o parâmetro de avaliação.

- e. O intervalo de confiança (IC) bilateral para a eficácia da vacina é determinado com base no método de Clopper e Pearson ajustado para o tempo de vigilância. IC não ajustado para multiplicidade.

A eficácia da Vacina de mRNA contra a COVID-19 para a prevenção da primeira ocorrência de COVID-19 a partir do período de 7 dias após a Dose 2, em comparação com o placebo, foi de 94,6% (intervalo de confiança de 95% de 89,6% a 97,6%) em participantes com idade igual ou superior a 16 anos, com ou sem evidência de infecção prévia pelo vírus SARS-CoV-2.

Além disso, análises de subgrupos do parâmetro de eficácia primária mostraram estimativas de pontos de eficácia semelhantes entre sexos, grupos étnicos, e participantes com comorbilidades associadas a um risco elevado de COVID-19 grave.

Foram efetuadas análises da eficácia atualizadas com casos adicionais de COVID-19 confirmados acumulados durante o seguimento controlado com placebo, em ocultação, representando um período de até 6 meses após a Dose 2 na população de eficácia.

A informação atualizada de eficácia da vacina está apresentada na Tabela 3.

Tabela 3. Eficácia da vacina – Primeira ocorrência de COVID-19 no período de 7 dias após a Dose 2, por subgrupo etário – participantes sem evidência de infecção prévia por SARS-CoV-2* antes dos 7 dias após a Dose 2 – população com eficácia avaliável (7 dias) durante o período de seguimento controlado com placebo

Subgrupo	Vacina de mRNA contra a COVID-19 N^a = 20 998 casos n1^b Tempo de vigilância^c (n2^d)	Placebo N^a = 21 096 casos n1^b Tempo de vigilância^c (n2^d)	Eficácia da vacina % (95% IC^e)
Todos os participantes ^f	77 6,247 (20 712)	850 6,003 (20 713)	91,3 (89,0; 93,2)
16 a 64 anos de idade	70 4,859 (15 519)	710 4,654 (15 515)	90,6 (87,9; 92,7)
65 anos de idade ou mais	7 1,233 (4192)	124 1,202 (4226)	94,5 (88,3; 97,8)
65 a 74 anos de idade	6 0,994 (3350)	98 0,966 (3379)	94,1 (86,6; 97,9)
75 anos de idade ou mais	1 0,239 (842)	26 0,237 (847)	96,2 (76,9; 99,9)

Nota: Os casos confirmados foram determinados por transcrição reversa associada a reação em cadeia da polimerase (RT-PCR, *Reverse Transcription Polymerase Chain Reaction*) e, pelo menos, 1 sintoma consistente com COVID-19 (os sintomas incluíram: febre; início ou agravamento de tosse; início ou agravamento de falta de ar; arrepios; início ou agravamento de dor muscular; perda de paladar ou olfato; dor de garganta, diarreia; vômitos).

* Foram incluídos na análise participantes que não tinham evidência de infecção prévia pelo vírus SARS-CoV-2 [ou seja, anticorpos com N ligante (soro) negativos na Visita 1 e vírus SARS-CoV-2 não detetado por NAAT (exsudado nasal) nas Visitas 1 e 2], e com NAAT (exsudado nasal) negativo em qualquer visita não programada no período de 7 dias após a Dose 2.

- N = Número de participantes no grupo especificado.
- n1 = Número de participantes que correspondem à definição do parâmetro de avaliação.
- Tempo total de vigilância em 1000 pessoa-anos para o parâmetro de avaliação especificado em todos os participantes dentro de cada grupo de risco para o parâmetro de avaliação. O período de tempo para número acumulado de casos de COVID-19 corresponde a 7 dias após a Dose 2 até ao final do período de vigilância.
- n2 = Número de participantes em risco para o parâmetro de avaliação.
- O intervalo de confiança (IC) de 95%, bilateral, para a eficácia da vacina é determinado com base no método de Clopper e Pearson ajustado para o tempo de vigilância.
- Incluiu casos confirmados em participantes com 12 a 15 anos de idade: 0 no grupo da Vacina de mRNA contra a COVID-19; 16 no grupo do placebo.

Na análise da eficácia atualizada, a eficácia da Vacina de mRNA contra a COVID-19 na prevenção da primeira ocorrência de COVID-19, 7 dias após a Dose 2, em comparação com o placebo, foi de 91,1% (IC 95% de 88,8% a 93,0%) durante o período em que as variantes Wuhan/tipo selvagem e Alfa eram as estirpes predominantes em circulação, em participantes na população de eficácia avaliável, com ou sem evidência de infecção prévia por SARS-CoV-2.

Para além disso, as análises da eficácia atualizadas por subgrupo revelaram estimativas de eficácia pontuais semelhantes entre géneros, grupos étnicos, geografia e participantes com comorbilidades médicas e obesidade associadas a um elevado risco de COVID-19 grave.

Eficácia contra a COVID-19 grave

As análises da eficácia atualizadas referentes aos parâmetros de avaliação secundários de eficácia dão suporte a um benefício da Vacina de mRNA contra a COVID-19 na prevenção da COVID-19 grave.

Desde 13 de março de 2021, a eficácia da vacina contra a COVID-19 grave é apresentada apenas para participantes com ou sem infecção prévia por SARS-CoV-2 (Tabela 4), uma vez que as contagens de casos de COVID-19 em participantes sem infecção prévia por SARS-CoV-2 foram as mesmas que nos participantes com ou sem infecção prévia por SARS-CoV-2, tanto no grupo da Vacina de mRNA contra a COVID-19 como no do placebo.

Tabela 4. Eficácia da vacina – Primeira ocorrência de COVID-19 grave em participantes com ou sem infecção prévia por SARS-CoV-2* com base na Food and Drug Administration (FDA)* após a Dose 1 ou a partir de 7 dias após a Dose 2 no seguimento controlado com placebo

Subgrupo	Vacina de mRNA contra a COVID-19 casos n1 ^a Tempo de vigilância (n2 ^b)	Placebo casos n1 ^a Tempo de vigilância (n2 ^b)	Eficácia da vacina % (95% IC ^c)
Após a Dose 1 ^d	1 8,439 ^e (22 505)	30 8,288 ^e (22 435)	96,7 (80,3; 99,9)
7 dias após a Dose 2 ^f	1 6,522 ^g (21 649)	21 6,404 ^g (21 730)	95,3 (70,9; 99,9)

Nota: Os casos confirmados foram determinados por transcrição reversa associada a reação em cadeia da polimerase (RT-PCR, *Reverse Transcription Polymerase Chain Reaction*) e, pelo menos, 1 sintoma consistente com COVID-19 (os sintomas incluíram: febre; início ou agravamento de tosse; início ou agravamento de falta de ar; arrepios; início ou agravamento de dor muscular; perda de paladar ou olfato; dor de garganta, diarreia; vômitos).

* Doença grave por COVID-19, conforme definição da FDA, é COVID-19 confirmada e presença de pelo menos 1 dos seguintes:

- Sinais clínicos em repouso indicativos de doença sistémica grave (frequência respiratória ≥ 30 ciclos por minuto, frequência cardíaca ≥ 125 batimentos por minuto, saturação de oxigénio $\leq 93\%$ com ar ambiente e ao nível do mar, ou com uma razão de pressão parcial de oxigénio no sangue arterial para fração inspirada de oxigénio < 300 mmHg);
- Falência respiratória [definida como a necessidade de oxigénio de elevado fluxo, ventilação não invasiva, ventilação mecânica ou oxigenação por membrana extracorpórea (ECMO)];
- Evidência de choque (pressão arterial sistólica < 90 mmHg, pressão arterial diastólica < 60 mmHg ou necessidade de vasopressores);
- Disfunção renal, hepática ou neurológica aguda, significativa;
- Admissão numa unidade de cuidados intensivos;
- Morte.

a. n1 = Número de participantes que correspondem à definição do parâmetro de avaliação.

b. n2 = Número de participantes em risco de corresponderem ao parâmetro de avaliação.

c. O intervalo de confiança (IC) bilateral para a eficácia da vacina é determinado com base no método de Clopper e Pearson ajustado para o tempo de vigilância.

- d. Eficácia avaliada com base em toda a população (com intenção de tratar modificada) de eficácia disponível da Dose 1, a qual incluiu todos os participantes aleatorizados que receberam pelo menos 1 dose da intervenção em estudo.
- e. Tempo total de vigilância em 1000 pessoa-anos para o parâmetro de avaliação especificado em todos os participantes dentro de cada grupo de risco para o parâmetro de avaliação. O período de tempo para número acumulado de casos de COVID-19 vai desde a Dose 1 até ao final do período de vigilância.
- f. Eficácia avaliada com base na população de eficácia avaliável (7 Dias), a qual incluiu todos os participantes elegíveis aleatorizados que receberam todas as doses da intervenção em estudo, conforme aleatorizados na janela predefinida, não apresentam quaisquer outros desvios importantes ao protocolo, conforme determinado pelo médico.
- g. Tempo total de vigilância em 1000 pessoa-anos para o parâmetro de avaliação especificado em todos os participantes dentro de cada grupo de risco para o parâmetro de avaliação. O período de tempo para número acumulado de casos de COVID-19 corresponde a 7 dias após a Dose 2 até ao final do período de vigilância.

Eficácia e imunogenicidade em adolescentes com idade entre os 12 e 15 anos – após 2 doses

Numa análise inicial do Estudo 2 em adolescentes com idade entre os 12 e 15 anos (representando uma mediana da duração do seguimento de > 2 meses após a Dose 2) sem evidência de infeção prévia, não houve casos em 1005 participantes que receberam a vacina e 16 casos em 978 participantes que receberam placebo. A estimativa de eficácia é de 100% (intervalo de confiança de 95% de 75,3; 100,0). Nos participantes com ou sem evidência de infeção prévia, houve 0 casos nos 1119 participantes que receberam a vacina e 18 casos em 1110 participantes que receberam placebo. Isto também indica que a estimativa da eficácia é de 100% (intervalo de confiança de 95% de 78,1; 100,0).

Foram realizadas análises da eficácia atualizadas com casos confirmados de COVID-19 adicionais acumulados durante o seguimento controlado por placebo em ocultação, representando até 6 meses após a Dose 2 na população da eficácia.

Na análise da eficácia atualizada do Estudo 2 em adolescentes com idade entre os 12 e 15 anos sem evidência de infeção prévia, não houve casos em 1 057 participantes que receberam a vacina e 28 casos em 1030 participantes que receberam placebo. A estimativa de eficácia é de 100% (intervalo de confiança de 95% de 86,8; 100,0) durante o período em que a variante Alfa era a estirpe predominante em circulação. Nos participantes com ou sem evidência de infeção prévia, houve 0 casos nos 1119 participantes que receberam a vacina e 30 casos em 1109 participantes que receberam placebo. Isto também indica que a estimativa da eficácia é de 100% (intervalo de confiança de 95% de 87,5; 100,0).

No Estudo 2, realizou-se, um mês após a segunda dose, uma análise dos títulos neutralizantes do SARS-CoV-2 num subconjunto aleatoriamente selecionado de participantes sem evidência serológica ou virológica de infeção prévia pelo vírus SARS-CoV-2 até um mês após a segunda dose, comparando a resposta dos adolescentes com idade entre os 12 e 15 anos (n = 190) com a resposta dos participantes com idade entre os 16 e 25 anos (n = 170).

O rácio dos títulos expressos em média geométrica (GMT) entre a faixa etária dos 12 aos 15 anos e a faixa etária dos 16 aos 25 anos foi de 1,76, com um IC bilateral 95% de 1,47 a 2,10. Deste modo, o critério de não inferioridade de 1,5 vezes foi satisfeito, uma vez que o limite inferior do IC bilateral de 95% para o rácio da média geométrica (GMR) foi de > 0,67.

Imunogenicidade em crianças com idade entre 5 e 11 (ou seja, com 5 a menos de 12 anos de idade) – após 2 doses

O Estudo 3 é um estudo de Fase 1/2/3, composto por uma porção aberta para identificação da dose da vacina (Fase 1) e uma porção multicêntrica, multinacional, aleatorizada, controlada por placebo salino e com ocultação do observador para determinação da eficácia (Fase 2/3) que inclui participantes com idade entre 5 e 11 anos. A maioria (94,4%) dos indivíduos vacinados aleatorizados recebeu a segunda dose 19 a 23 dias após a dose 1.

Os resultados descritivos da eficácia da vacina em crianças com idade entre 5 e 11 anos sem evidência de infeção prévia por SARS-CoV-2 são apresentados na Tabela 5. Não foram observados casos de

COVID-19, nem no grupo da vacina nem no grupo de placebo, nos participantes com evidência de infecção prévia por SARS-CoV-2.

Tabela 5. Eficácia da vacina – Primeira ocorrência de COVID-19 a partir de 7 dias após a Dose 2: Sem evidência de infecção antes de 7 dias após a Dose 2 – Fase 2/3 – População com eficácia avaliável de crianças com idade entre 5 e 11 anos

Primeira ocorrência de COVID-19 a partir de 7 dias após a Dose 2 em crianças com idade entre 5 e 11 anos sem evidência de infecção prévia por SARS-CoV-2*			
	Vacina de mRNA contra a COVID-19 10 µg/dose N^a=1305 Casos n1^b Tempo de vigilância^c (n2^d)	Placebo N^a=663 Casos n1^b Tempo de vigilância^c (n2^d)	Eficácia da vacina % (95% IC)
Crianças com idade entre 5 e 11 anos	3 0,322 (1273)	16 0,159 (637)	90.7 (67,7; 98,3)

Nota: Os casos confirmados foram determinados por transcrição reversa associada a reação em cadeia da polimerase (RT-PCR, *Reverse Transcription Polymerase Chain Reaction*) e, pelo menos, 1 sintoma consistente com COVID-19 (os sintomas incluíram: febre; início ou agravamento de tosse; início ou agravamento de falta de ar; arrepios; início ou agravamento de dor muscular; perda de paladar ou olfato; dor de garganta, diarreia; vômitos).

* Foram incluídos na análise participantes que não tinham evidência de infecção prévia pelo vírus SARS-CoV-2 [ou seja, anticorpos com N ligante (soro) negativos na Visita 1 e vírus SARS-CoV-2 não detectado por NAAT (exsudado nasal) nas Visitas 1 e 2], e com NAAT (exsudado nasal) negativo em qualquer visita não programada no período de 7 dias após a Dose 2.

- a. N = Número de participantes no grupo especificado.
- b. n1 = Número de participantes que correspondem à definição do parâmetro de avaliação.
- c. Tempo total de vigilância em 1000 pessoa-anos para o parâmetro de avaliação especificado em todos os participantes dentro de cada grupo de risco para o parâmetro de avaliação. O período de tempo para número acumulado de casos de COVID-19 corresponde a 7 dias após a Dose 2 até ao final do período de vigilância.
- d. n2 = Número de participantes em risco para o parâmetro de avaliação.

Foi realizada uma análise da eficácia orientada por hipóteses pré-especificadas atualizada com casos confirmados de COVID-19 adicionais acumulados durante o seguimento controlado por placebo em ocultação, representando até 6 meses após a Dose 2 na população da eficácia.

Na análise da eficácia atualizada do Estudo 3 em crianças com idade entre os 5 e 11 anos sem evidência de infecção prévia, houve 10 casos em 2703 participantes que receberam a vacina e 42 casos em 1348 participantes que receberam placebo. A estimativa de eficácia é de 88,2% (intervalo de confiança de 95% de 76,2; 94,7) durante o período em que a variante delta era a estirpe predominante em circulação. Nos participantes com ou sem evidência de infecção prévia, houve 12 casos nos 3018 participantes que receberam a vacina e 42 casos em 1511 participantes que receberam placebo. Isto também indica que a estimativa da eficácia é de 85,7% (intervalo de confiança de 95% de 72,4; 93,2).

No Estudo 3, uma avaliação de 50% de títulos de anticorpos neutralizantes (NT50) contra o SARS-CoV-2 um mês após a Dose 2 num subconjunto aleatoriamente selecionado de participantes demonstrou efetividade através de *immunobridging* das respostas imunitárias comparando crianças com idades entre 5 e 11 anos (ou seja, com 5 a menos de 12 anos de idade) na Fase 2/3 do Estudo 3 com os participantes com idade entre 16 e 25 anos na Fase 2/3 do Estudo 2 sem evidência serológica ou virológica de infecção prévia por SARS-CoV-2 até um mês após a Dose 2, cumprindo os critérios de *immunobridging* predefinidos, tanto para o rácio da média geométrica (GMR) como para a diferença nas taxas de resposta serológica, definindo-se resposta serológica como a obtenção de um aumento, pelo menos, 4 vezes superior nos NT50 contra o SARS-CoV-2 desde o início do estudo (antes da Dose 1).

O GMR dos NT50 contra o SARS-CoV-2 um mês após a Dose 2 em crianças com idade entre 5 e 11 anos (ou seja, com 5 a menos de 12 anos de idade) em comparação com a dos jovens adultos com idade entre 16 e 25 anos foi de 1,04 (IC bilateral de 95%: 0,93; 1,18). Entre os participantes sem evidência de infecção prévia por SARS-CoV-2 até um mês após a Dose 2, 99,2% das crianças com idade entre 5 e 11 anos e 99,2% dos participantes com idade entre 16 e 25 anos apresentavam uma resposta serológica um mês após a Dose 2. A diferença nas proporções de participantes que apresentaram uma resposta serológica entre os 2 grupos etários (crianças - adulto jovem) foi de 0,0% (IC bilateral de 95%: -2,0%; 2,2%). Esta informação é apresentada na Tabela 6.

Tabela 6. Resumo do rácio da média geométrica de 50% dos títulos neutralizantes e diferença em percentagens de participantes com resposta serológica – comparação entre crianças com idade entre 5 e 11 anos (Estudo 3) e participantes com idade entre 16 a 25 anos (Estudo 2) – participantes sem evidência de infecção até 1 mês após a Dose 2 – subconjunto de *immunobridging* – Fase 2/3 – população de imunogenicidade avaliável

		Vacina de mRNA contra a COVID-19		5 a 11 anos/ 16 a 25 anos	
		10 µg/dose 5 a 11 anos N ^a =264	30 µg/dose 16 a 25 anos N ^a =253		
	Ponto temporal ^b	GMT ^c (95% IC)	GMT ^c (95% IC)	GMR ^d (95% IC ^d)	Satisfez objetivo de <i>immunobridging</i> ^e (S/N)
Média geométrica de 50% dos títulos neutralizante ^f (GMT ^c)	1 mês após a Dose 2	1197,6 (1106,1; 1296,6)	1146,5 (1045,5; 1257,2)	1,04 (0,93; 1,18)	S
	Ponto temporal ^b	n ^g (%) (95% IC ^h)	n ^g (%) (95% IC ^h)	Diferença ^{g,i} (95% IC ^j)	Satisfez objetivo de <i>immunobridging</i> ^k (S/N)
Taxa de resposta serológica (%) para 50% dos títulos neutralizante ^f	1 mês após a Dose 2	262 (99,2) (97,3; 99,9)	251 (99,2) (97,2; 99,9)	0,0 (-2,0; 2,2)	S

Abreviaturas: IC = intervalo de confiança; GMR = rácio da média geométrica; GMT = média geométrica dos títulos; LLOQ = limite inferior de quantificação; N-ligante = nucleoproteína de ligação do SARS-CoV-2; NAAT = teste de amplificação de ácido nucleico; NT50 = 50% de título neutralizante; SARS-CoV-2 = coronavírus 2 responsável pela síndrome respiratória aguda grave -; S/N = sim/não

Nota: Foram incluídos na análise participantes que não tinham evidência serológica ou virológica (colheita de sangue até 1 mês após a Dose 2) de infecção prévia pelo vírus SARS-CoV-2 (ou seja, anticorpos com N ligante [soro] negativos na visita da Dose 1 e 1 mês após a Dose 2, vírus SARS-CoV-2 não detetado por NAAT [exsudado nasal] nas Visitas da Dose 1 e 2 e com NAAT [exsudado nasal] negativo em qualquer visita não programada no período até 1 mês após a colheita de sangue da Dose 2) e que não tinha história clínica de COVID-19.

Nota: A resposta serológica é definida como a obtenção de um aumento ≥ 4 desde o início do estudo (antes da Dose 1). Se a medição no início do estudo for inferior ao LLOQ, um resultado $\geq 4 \times$ LLOQ no ensaio após a vacinação é considerado uma resposta serológica.

a. N = Número de participantes com resultados de ensaio válidos e determinados antes da vacinação e um mês após a Dose 2. Estes valores são também os denominadores utilizados nos cálculos percentuais das taxas de resposta serológica.

b. Calendário especificado no protocolo para a colheita de amostras de sangue.

- c. GMT e IC bilateral de 95% foram calculados exponenciando o logaritmo médio dos títulos e os IC correspondentes (com base na distribuição *t* de Student). Os resultados do ensaio inferiores ao LLOQ foram definidos para $0,5 \times \text{LLOQ}$.
- d. GMR e IC bilateral de 95% foram calculados exponenciando a diferença média dos logaritmos dos títulos (idade entre 5 e 11 anos menos idade entre 16 e 25 anos) e o IC correspondente (com base na distribuição *t* de Student).
- e. É declarado *immunobridging* baseada no GMT se o limite inferior do IC bilateral de 95% para o GMR for superior a 0,67 e a estimativa de ponto do GMR for $\geq 0,8$.
- f. Os NT50 contra o SARS-CoV-2 NT50 foram determinados utilizando o ensaio de microneutralização do vírus SARS-CoV-2 mNeonGreen. O ensaio utiliza um vírus repórter fluorescente derivado da estirpe USA_WA1/2020 e a neutralização do vírus é lida em monocamadas de células Vero. A amostra de NT50 é definida como a diluição recíproca do soro em que 50% do vírus é neutralizado.
- g. n = Número de participantes com resposta serológica baseada nos NT50 um mês após a Dose 2.
- h. IC bilateral exato baseado no método de Clopper e Pearson.
- i. Diferença nas proporções, expressa em percentagem (idade entre 5 e 11 anos menos idade entre 16 e 25 anos).
- j. IC bilateral, com base no método de Miettinen e Nurminen para a diferença de proporções, expressa em percentagem.
- k. É declarado *immunobridging* baseada na taxa de resposta serológica se o limite inferior do IC bilateral de 95% para a diferença de resposta serológica for superior a -10,0%.

Imunogenicidade em crianças com idade entre 5 e 11 anos (ou seja, com 5 a menos de 12 anos de idade) – após uma dose de reforço Foi administrada uma dose de reforço de Comirnaty a 401 participantes selecionados aleatoriamente no Estudo 3. A efetividade de uma dose de reforço na faixa etária dos 5 aos 11 anos foi deduzida a partir da imunogenicidade. A respetiva imunogenicidade foi avaliada através dos NT50 contra a estirpe de referência do SARS-CoV-2 (USA_WA1/2020). As análises dos NT50 1 mês a dose de reforço comparativamente a antes da dose de reforço demonstrou um aumento substancial dos GMT em indivíduos dos 5 aos 11 anos de idade sem evidências serológicas ou virológicas de infeção anterior pelo SARS-CoV-2 até 1 mês após a Dose 2 e a dose de reforço. Esta análise está resumida na Tabela 7.

Tabela 7. Resumo da média geométrica dos títulos – NT50 – participantes sem evidências de infeção – Fase 2/3 – conjunto de imunogenicidade – idade entre 5 e 11 anos – população de imunogenicidade avaliável

Ensaio	Ponto temporal da colheita ^a		
	1 mês após a dose de reforço (n ^b =67)	1 mês após a Dose 2 (n ^b =96)	1 mês após a dose de reforço/ 1 mês após a Dose 2
	GMT ^c (IC 95% ^c)	GMT ^c (IC 95% ^c)	GMR ^d (IC 95% ^d)
Ensaio de neutralização do SARS-CoV-2 - NT50 (título)	2720,9 (2280,1; 3247,0)	1253;9 (1116,0; 1408,9)	2,17 (1,76; 2,68)

Abreviaturas: IC = intervalo de confiança; GMR = rácio da média geométrica; GMT = média geométrica dos títulos; LLOQ = limite inferior de quantificação; NT50 = 50% de título neutralizante; SARS-CoV-2 = coronavírus 2 responsável pela síndrome respiratória aguda grave.

- a. Calendário especificado no protocolo para a colheita de amostras de sangue.
- b. n = Número de participantes com resultados de ensaio válidos e determinados para o ensaio especificado no referido ponto tempo de dose/colheita.
- c. GMT e IC bilateral de 95% foram calculados exponenciando o logaritmo médio dos títulos e os IC correspondentes (com base na distribuição *t* de Student). Os resultados do ensaio inferiores ao LLOQ foram definidos para $0,5 \times \text{LLOQ}$.
- d. GMR e IC bilateral de 95% foram calculados exponenciando a diferença média dos logaritmos dos títulos (1 mês após a dose de reforço menos 1 mês após a Dose 2) e o IC correspondente (com base na distribuição *t* de Student).

População pediátrica

A Agência Europeia de Medicamentos diferiu a obrigação de apresentação dos resultados dos estudos com Comirnaty em todos os subgrupos da população pediátrica para a prevenção da COVID-19 (ver secção 4.2 para informação sobre utilização pediátrica).

5.2 Propriedades farmacocinéticas

Não aplicável.

5.3 Dados de segurança pré-clínica

Os dados não clínicos não revelam riscos especiais para o ser humano, segundo estudos convencionais de toxicidade de dose repetida e toxicidade reprodutiva e para o desenvolvimento.

Toxicidade geral

Os ratos que receberam Comirnaty por via intramuscular (3 doses humanas totais uma vez por semana, gerando níveis relativamente superiores nos ratos devido às diferenças de peso corporal) demonstraram algum edema e eritema no local de injeção e aumento dos leucócitos (incluindo basófilos e eosinófilos) o que é consistente com uma resposta inflamatória, bem como vacuolização dos hepatócitos na tríade portal sem evidência de lesão hepática. Todos os efeitos foram reversíveis.

Genotoxicidade/Carcinogenicidade

Não foram realizados estudos de genotoxicidade nem de carcinogenicidade. Não se espera que os componentes da vacina (lípidos e mRNA) tenham potencial genotóxico.

Toxicidade reprodutiva

A toxicidade reprodutiva e para o desenvolvimento foram investigadas em ratos num estudo combinado de fertilidade e de toxicidade para o desenvolvimento em que os ratos-fêmea receberam Comirnaty por via intramuscular antes do acasalamento e durante a gestação (tendo recebido 4 doses humanas completas, que geram níveis relativamente superiores nos ratos devido a diferenças de peso corporal, entre o dia 21 antes do acasalamento e o dia 20 de gestação). As respostas de anticorpos neutralizantes do vírus SARS-CoV-2 estiveram presentes em fêmeas desde antes do acasalamento até ao final do estudo, no dia 21 pós-natal, bem como nos fetos e na ninhada. Não houve efeitos relacionados com a vacinação na fertilidade feminina, na gravidez, ou no desenvolvimento embrionário-fetal ou no desenvolvimento da ninhada. Não existem dados sobre Comirnaty relativamente à transferência transplacentária da vacina ou excreção no leite.

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1 Lista dos excipientes

((4-hidroxibutil)azanodiil)bis(hexano-6,1-diil)bis(2-hexildecanoato) (ALC-0315)

2-[(polietilenoglicol)-2000]-N,N-ditetradecilacetamida (ALC-0159)

1,2-Distearoil-sn-glicero-3-fosfocolina (DSPC)

Colesterol

Sacarose

Trometamol

Cloridrato de trometamol

Água para preparações injetáveis

6.2 Incompatibilidades

Este medicamento não pode ser misturado com outros medicamentos, exceto aqueles indicados na secção 6.6.

6.3 Prazo de validade

Frasco para injetáveis por abrir

Frasco para injetáveis congelado

2 anos se conservado a uma temperatura entre -90 °C e -60 °C.

A vacina será recebida congelada a uma temperatura entre -90 °C e -60 °C. A vacina congelada pode ser conservada a uma temperatura entre -90 °C e -60 °C ou entre 2 °C e 8 °C após a receção

Se conservadas congeladas a uma temperatura entre -90 °C e -60 °C, as embalagens de 10 frascos para injetáveis da vacina podem ser descongeladas a uma temperatura entre 2 °C e 8 °C durante 4 horas ou os frascos para injetáveis individuais podem ser descongelados à temperatura ambiente (até 30 °C) durante 30 minutos.

Frasco para injetáveis descongelado

10 semanas de conservação e transporte a uma temperatura entre 2 °C e 8 °C dentro do prazo de validade de 2 anos.

- Ao mover a vacina para conservação a uma temperatura entre 2 °C e 8 °C, o prazo de validade atualizado tem de ser escrito na embalagem exterior e a vacina deve ser utilizada ou eliminada até ao prazo de validade atualizado. O prazo de validade original deve ser riscado.
- Se a vacina for recebida a uma temperatura entre 2 °C e 8 °C, deve ser conservada a uma temperatura entre 2 °C e 8 °C. Verifique se o prazo de validade na embalagem exterior foi atualizado para refletir o prazo de validade em refrigeração e se o prazo de validade original foi riscado.

Antes da utilização, os frascos para injetáveis por abrir podem ser conservados por um período de até 12 horas a uma temperatura entre 8 °C e 30 °C.

Os frascos para injetáveis descongelados podem ser manuseados em condições de luz ambiente.

Uma vez descongelada, a vacina não deve ser congelada novamente.

Gestão dos desvios de temperatura durante a conservação em refrigeração

Os dados de estabilidade indicam que o frasco para injetáveis por abrir permanece estável durante um período máximo de:

- 10 semanas quando conservado a temperaturas entre -2 °C e 2 °C e durante o período de conservação de 10 semanas a temperaturas entre 2 °C e 8 °C.
- Os dados de estabilidade indicam que o frasco para injetáveis pode ser conservado durante um total de 24 horas a temperaturas entre 8 °C e 30 °C, incluindo as primeiras 12 horas após a primeira punção

Esta informação destina-se a orientar os profissionais de saúde apenas em caso de desvios temporários de temperatura.

Medicamento diluído

A estabilidade química e física foi demonstrada durante 12 horas a uma temperatura entre 2 °C e 30 °C após diluição com solução injetável de cloreto de sódio 9 mg/ml (0,9%), incluindo até 6 horas para o tempo de transporte. Do ponto de vista microbiológico, a menos que o método de diluição exclua o risco de contaminação microbiana, a vacina deve ser utilizada imediatamente. Se não for utilizada imediatamente, os tempos e condições de conservação são da responsabilidade do utilizador.

6.4 Precauções especiais de conservação

Conservar num congelador a uma temperatura entre -90 °C e -60 °C.

Conservar na embalagem de origem para proteger da luz.

Durante a conservação, minimizar a exposição à luz ambiente e evitar a exposição à luz solar direta e à luz ultravioleta.

Condições de conservação do medicamento após descongelamento e diluição, ver secção 6.3.

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

1,3 ml de concentrado para dispersão num frasco para injetáveis multidose transparente (vidro tipo I) de 2 ml com rolha (borracha de bromobutilo sintética) e tampa laranja de fecho de plástico de abertura fácil com vedante de alumínio. Cada frasco para injetáveis contém 10 doses, ver secção 6.6.

Embalagens: 10 frascos para injetáveis ou 195 frascos para injetáveis.

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

6.6 Precauções especiais de eliminação e manuseamento

Instruções de manuseamento antes da utilização

Comirnaty deve ser preparado por um profissional de saúde usando técnica asséptica para assegurar a esterilidade da dispersão preparada.

- **Verifique** se o frasco para injetáveis tem uma **tampa de plástico laranja** e que o **nome** do medicamento é **Comirnaty 10 microgramas/dose concentrado para dispersão injetável** (crianças dos 5 aos 11 anos).
- Se o frasco para injetáveis tiver outro nome do medicamento no rótulo, consultar o Resumo das Características do Medicamento para essa formulação.
- Se o frasco para injetáveis for conservado congelado, tem de ser descongelado antes da utilização. Os frascos para injetáveis congelados devem ser transferidos para um ambiente a uma temperatura entre 2 °C e 8 °C para descongelar; uma embalagem de 10 frascos para injetáveis pode demorar 4 horas a descongelar. Certifique-se de que os frascos para injetáveis estão completamente descongelados antes da utilização.
- Ao mover o medicamento para conservação a uma temperatura entre 2 °C e 8 °C, atualize o prazo de validade na embalagem exterior.
- Os frascos para injetáveis por abrir podem ser **conservados durante um total de 10 semanas a uma temperatura entre 2 °C e 8 °C**, nunca ultrapassando o prazo de validade (VAL) impresso.
- Em alternativa, os frascos para injetáveis individuais congelados podem ser descongelados durante 30 minutos a temperaturas até 30 °C.
- Antes da utilização, o frasco para injetáveis por abrir pode ser conservado por um período de até 12 horas a uma temperatura até 30 °C. Os frascos para injetáveis descongelados podem ser manuseados em condições de luz ambiente.

Diluição

- Aguarde que o frasco para injetáveis atinja a temperatura ambiente e inverta suavemente o frasco para injetáveis 10 vezes antes da diluição. Não agite.
- Antes da diluição, a dispersão descongelada pode conter partículas amorfas e opacas de cor branca a esbranquiçada.

- A vacina descongelada tem de ser diluída no frasco para injetáveis de origem com **1,3 ml de solução injetável de cloreto de sódio 9 mg/ml (0,9%)**, utilizando uma agulha de calibre igual ou inferior a 21 e técnica assética.
- Iguale a pressão do frasco para injetáveis antes de retirar a agulha da rolha de borracha do frasco para injetáveis, retirando 1,3 ml de ar para dentro da seringa de diluição vazia.
- Inverta suavemente 10 vezes a dispersão diluída. Não agite.
- A vacina diluída tem de apresentar-se como uma dispersão de cor branca a esbranquiçada, sem partículas visíveis. Não utilize a vacina diluída se observar a presença de partículas ou descoloração.
- Os frascos para injetáveis diluídos devem ser marcados com a **data e hora de eliminação** apropriadas.
- **Após a diluição**, conservar entre 2 °C a 30 °C e utilizar num período de **12 horas**.
- Não congelar nem agitar a dispersão diluída. Se for refrigerada, permitir que a dispersão diluída atinja a temperatura ambiente antes de ser utilizada.

Preparação das doses de 0,2 ml

- Após a diluição, o frasco para injetáveis contém 2,6 ml, a partir dos quais é possível extrair 10 doses de 0,2 ml.
- Utilizando uma técnica assética, limpe a rolha do frasco para injetáveis com uma compressa antissética de utilização única.
- Retire 0,2 ml de Comirnaty para crianças com idade entre 5 e 11 anos. Devem ser utilizadas **seringas e/ou agulhas de baixo volume morto** para extrair 10 doses de um único frasco para injetáveis. A combinação de seringa e agulha deve ter um volume morto não superior a 35 microlitros. Se forem utilizadas seringas e agulhas padrão, pode não haver volume suficiente para extrair dez doses de um único frasco para injetáveis.
- Cada dose tem de conter 0,2 ml de vacina.
- Se a quantidade de vacina restante no frasco para injetáveis não puder fornecer uma dose completa de 0,2 ml, elimine o frasco para injetáveis e qualquer volume em excesso.
- Elimine qualquer vacina não utilizada no prazo de 12 horas após a diluição.

Eliminação

Qualquer medicamento não utilizado ou resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

BioNTech Manufacturing GmbH
An der Goldgrube 12
55131 Mainz
Alemanha
Telefone: +49 6131 9084-0
Fax: +49 6131 9084-2121
service@biontech.de

8. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/20/1528/004
EU/1/20/1528/005

9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Data da primeira autorização: 21 de dezembro de 2020

Data da última renovação: 10 de outubro de 2022

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO

05/12/2023

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos <http://www.ema.europa.eu>