



### **SUPERVISÃO**

Vania Cristina Canuto Santos – Ministério da Saúde  
Clementina Corah Lucas Prado – Ministério da Saúde  
Tacila Pires Mega – Ministério da Saúde

### **ELABORAÇÃO**

Aline do Nascimento – Ministério da Saúde

### **REVISÃO INTERNA**

Laís Lessa Neiva Pantuzza – Ministério da Saúde  
Tacila Pires Mega – Ministério da Saúde

### **PROJETO GRÁFICO**

Patricia Gandara – Ministério da Saúde

### **CONTATOS**

Coordenação de Monitoramento de Tecnologias em Saúde - CMTS  
Tel.: (61) 3315-3502  
E-mail: [cmts@saude.gov.br](mailto:cmts@saude.gov.br)  
Site: [conitec.gov.br/index.php/monitoramento-de-tecnologias](http://conitec.gov.br/index.php/monitoramento-de-tecnologias)

**Brasília, Janeiro de 2023**

## APRESENTAÇÃO

Este documento foi elaborado com base nas evidências disponíveis, com a finalidade de informar a sociedade os potenciais impactos de tecnologias emergentes e novas. O material não é um guia de prática clínica e não representa posicionamento do Ministério da Saúde quanto à utilização das tecnologias em saúde abordadas.

## CONFLITO DE INTERESSES

A autora declara não possuir conflitos de interesse com o tema.

## SUMÁRIO

<b>1. A TECNOLOGIA .....</b>	<b>5</b>
1.1 Condição clínica.....	5
1.2 Descrição da tecnologia .....	6
<b>2. INFORMAÇÕES REGULATÓRIAS.....</b>	<b>7</b>
2.1 Informações sobre registro.....	7
2.2 Limitações de uso da tecnologia .....	8
2.3 Avaliações por agências de avaliação de tecnologias em saúde e Instituições de Saúde Internacionais.....	9
<b>3 PANORAMA DE DESENVOLVIMENTO .....</b>	<b>10</b>
3.1 Estratégia de busca.....	10
3.2. Estudos identificados.....	11
3.3 Resultados de eficácia e segurança .....	19
3.3.1 Vacina Bivalente Cominarty® (cepa original e variante BA.1 e cepa original e variante BA.4/BA.5) .....	19
3.3.2 Vacina Bivalente Spikevax® (cepa original e variante BA.1 e cepa original e variante BA.4/BA.5) .....	21
<b>4. CONSIDERAÇÕES FINAIS.....</b>	<b>24</b>
<b>REFERÊNCIAS .....</b>	<b>24</b>
<b>APÊNDICE 1 – Estratégias de busca nas bases de dados .....</b>	<b>29</b>

## 1. A TECNOLOGIA

### 1.1 Condição clínica

A Covid-19 é uma doença infecciosa causada pelo coronavírus 2 (SARS-CoV-2), transmitido principalmente por meio de gotículas e aerossóis respiratórios de pessoa a pessoa<sup>1</sup>. A infecção pode ser disseminada tanto por indivíduos assintomáticos quanto sintomáticos, e os sintomas podem aparecer de dois a 14 dias após a exposição ao vírus<sup>2</sup>.

A apresentação clínica da doença Covid-19 é variada. Os sintomas incluem febre, calafrio, tosse, dificuldade respiratória, fadiga, dores musculares, dor de cabeça, perda de paladar e olfato, dor de garganta, congestão nasal e sintomas gastrointestinais. Aproximadamente 5% dos pacientes com Covid-19 e 20% daqueles já hospitalizados apresentam um agravamento da doença, com necessidade de cuidados médicos intensivos<sup>2,3,4,5</sup>.

Em 11 de março de 2020, Organização Mundial de Saúde (OMS) declarou *status* de pandemia da Covid-19<sup>6</sup>. Até o dia 25 de novembro de 2022, foram contabilizados 636.440.663 casos confirmados e 6.606.624 mortes<sup>7</sup> pela doença no mundo. No Brasil, foram contabilizados 35.007.209 casos e 688.920 mortes até 19 de novembro de 2022<sup>8</sup>. Após quase três anos de pandemia, o número de mortes devido à doença diminuiu, mesmo com ondas periódicas de aumento de casos que são observadas no mundo. Isso se deve, principalmente, ao avanço da vacinação. Até 23 de novembro de 2022, foram aplicadas, globalmente, um total de 12.959.275.260 de doses de vacina<sup>7</sup>.

No entanto, a pandemia de Covid-19 continua sendo um desafio de saúde global contínuo devido ao surgimento de múltiplas variantes do vírus SARS-CoV-2. Destaca-se a rápida disseminação global da variante de preocupação ômicron (B.1.1.529, também referida como sublinhagem BA.1) e, mais recentemente, a predominância das sublinhagens ômicron BA.4 e BA.5 (referida como BA.4/BA.5 devido à estrutura similar de suas glicoproteínas *spike*). Diante da transmissão generalizada em todo o mundo, a OMS criou uma subcategoria de rastreamento, nomeada como sublinhagens de preocupação da variante ômicron<sup>9</sup>.

Dados de ensaios clínicos e de estudos de mundo real indicam uma diminuição da proteção após esquema vacinal primário e das doses de reforço ao longo do tempo, além de uma redução da eficácia contra variantes das vacinas originais disponíveis para prevenção da Covid-19<sup>10</sup>. Assim, após o reconhecimento de que a variante ômicron se tornou a cepa circulante globalmente dominante em 2022, os fabricantes rapidamente passaram a desenvolver vacinas de segunda geração, chamadas de bivalentes ou adaptadas. Essas vacinas contêm o código do vírus SARS-CoV-2 original em associação com o código das variantes ômicron, com o objetivo de aumentar a eficácia para a prevenção da Covid-19.

## 1.2 Descrição da tecnologia

Os laboratórios Pfizer e Moderna desenvolveram e lançaram vacinas bivalentes formuladas com RNA mensageiro (mRNA) que codifica a proteína *spike* da cepa original do vírus SARS-CoV-2 e o mRNA da variante ômicron (BA.1 ou BA.4/BA.5) do vírus (Quadro 1). O mRNA da cepa original é utilizado para oferecer ampla proteção contra a Covid-19 enquanto o mRNA da ômicron é utilizado para melhorar a proteção contra essa variante<sup>11</sup>.

**Quadro 1. Vacinas bivalentes dos laboratórios Pfizer e Moderna**

Laboratório	Vacina	Característica
Pfizer	Comirnaty® Bivalente BA.1 (tozinameran / riltozinameran)	mRNA cepa original + mRNA omicron BA.1
	Comirnaty® Bivalente BA.4/BA.5 (tozinameran / famtozinameran)	mRNA cepa original + mRNA omicron BA.4/BA.5
Moderna	Spikevax® Bivalente BA.1 (elasomeran / imelasomeran)	mRNA cepa original + mRNA omicron BA.1
	Spikevax® Bivalente BA.4/BA.5 (elasomeran / davesomeran)	mRNA cepa original + mRNA omicron BA.4/BA.5

As vacinas bivalentes estão indicadas como dose única de reforço em

crianças<sup>a</sup> e adultos, após pelo menos dois meses<sup>b</sup> da conclusão do esquema vacinal primário ou da última dose de reforço da vacina monovalente de Covid-19<sup>12,13,14,15,16</sup>.

As vacinas dos dois fabricantes devem ser armazenadas de forma a minimizar a exposição à luz ambiente e evitar a exposição à luz solar direta e à luz ultravioleta. Uma vez descongelados, os frascos não devem ser congelados novamente. No Quadro 2, estão apresentadas as temperaturas e o tempo de armazenamento das vacinas bivalentes<sup>12,13,17,18,19</sup>.

### Quadro 2: Condições de armazenamento das vacinas bivalentes.

Vacina	Armazenamento em temperatura ultrabaixa	Armazenamento sob refrigeração
Comirnaty® bivalente	-90°C a -60°C (12 meses)	2°C a 8°C (10 semanas)
Spikevax® bivalente	-50°C a -15°C (9 meses)	2°C a 8°C; (30 dias) 8°C a 25°C; (24 horas)

Observação: Os frascos devem ser descartados 12 horas após a primeira punção.

## 2. INFORMAÇÕES REGULATÓRIAS

### 2.1 Informações sobre registro

O Quadro 3 apresenta o resumo dos registros das vacinas bivalentes Comirnaty® e Spikevax® nas agências sanitárias pesquisadas.

<sup>a</sup> Idade inicial depende do país.

<sup>b</sup> Tempo após esquema vacinal primário depende do país.

### Quadro 3: Registro Sanitário das Vacinas Bivalentes Comirnaty® e Spikevax®<sup>15,17,18,20,21,22,23,24</sup>

Vacina Bivalente	Agências Sanitárias			
	Anvisa	EMA	FDA	Health Canada
<b>Laboratórios BioNTech e Pfizer</b>				
Comirnaty® bivalente (cepa original e variante BA.1)	Autorização de uso emergencial para indivíduos a partir de 12 anos (novembro/2022)	Autorização de uso para indivíduos a partir de 12 anos <sup>a</sup> (setembro/2022)	Não há pedido de registro	Autorização de uso para indivíduos a partir de 12 anos <sup>b</sup> (outubro/2022)
Comirnaty® bivalente (cepa original e variante BA.4/BA.5)	Autorização de uso emergencial para indivíduos a partir de 12 anos (novembro/2022)	Autorização de uso para indivíduos a partir de 12 anos <sup>a</sup> (setembro/2022)	Autorização de uso emergencial para indivíduos a partir de 5 anos <sup>c</sup> (outubro/2022)	Autorização de uso para indivíduos a partir de 12 anos <sup>b</sup> (outubro/2022)
<b>Laboratório Moderna</b>				
Spikevax® (cepa original e variante BA.1)	Não há pedido de registro	Registro para indivíduos a partir de 12 anos (setembro/2022)	Não há pedido de registro	Autorização de uso para indivíduos a partir de 18 anos <sup>d</sup> (setembro/2022)
Spikevax® (cepa original e variante BA.4/BA.5)	Não há pedido de registro	Registro para indivíduos a partir de 12 anos (outubro/2022)	Autorização de uso emergencial para adultos (setembro de 2022) e crianças a partir de 6 anos (outubro/2022)	Autorização de uso para indivíduos a partir de 18 anos <sup>d</sup> (novembro/2022)

Fonte: Anvisa – Agência Nacional de Vigilância Sanitária; EMA – European Medicines Agency; FDA – U.S. Food and Drug Administration.

a – após três meses da conclusão do esquema vacinal primário ou da dose de reforço mais recente; b – após três a seis meses da conclusão do esquema vacinal primário ou da dose de reforço mais recente; c – após dois meses da conclusão do esquema vacinal primário ou da dose de reforço mais recente; d – após quatro meses da conclusão do esquema vacinal primário ou da dose de reforço mais recente.

## 2.2 Limitações de uso da tecnologia

A vacinas bivalentes estão limitadas a uso como dose de reforço ao esquema vacinal primário de profilaxia da Covid-19. Cada vacina está restrita a determinado grupo de idade de acordo com as aprovações das agências sanitárias (Quadro 3).



## 2.3 Avaliações por agências de avaliação de tecnologias em saúde e Instituições de Saúde Internacionais

Foram buscados relatórios de Avaliação de Tecnologia em Saúde – ATS em agências e instituições de saúde internacionais sobre as vacinas bivalentes para a profilaxia da Covid-19. A pesquisa foi realizada em 22 de novembro de 2022 e incluiu as seguintes instituições:

- *Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH)* – Canadá;
- *Centers for Disease Control and Prevention (CDC)* – Estados Unidos da América (EUA);
- *European Network for Health Technology Assessment (EUnetHTA)*;
- *Federal Institute for Drugs and Medical Devices (BfArM)* – Alemanha;
- *National Institute for Health and Care Excellence (NICE)* e *National Institute for Health Research Innovation Observatory (NIHRIO)* – Inglaterra;
- *Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud (IETS)* – Colômbia;
- *Instituto de Efectividad Clínica y Sanitaria (IECS)* – Argentina;
- *Pharmaceutical Benefits Advisory Committee (PBAC)* – Austrália;
- *Scottish Medicines Consortium (SMC)* - Escócia;
- *UK Health Security Agency (UKHSA)* – Reino Unido;

As informações identificadas estão apresentadas no Quadro 4.

### Quadro 4: Avaliação em Agências de ATS e Instituições de Saúde Internacionais.

Agência / Instituição	Data de publicação / atualização	Tipo de documento	Parecer / Recomendação
CDC <sup>25</sup>	Novembro de 2022	Recomendação	O CDC recomenda que pessoas com idade $\geq$ 5 anos recebam um reforço atualizado com as vacinas bivalentes (Comirnaty® ou Spikevax® - cepa original e variante BA.4/BA.5) após 2 meses desde a última dose da vacina Covid-19 (vacinação primária ou reforço com vacina

Agência / Instituição	Data de publicação / atualização	Tipo de documento	Parecer / Recomendação
			monovalente).
NICE - BNF <sup>26</sup>	Agosto de 2022	Recomendação via British National Formulary (BNF)	Para crianças de 12 a 17 anos, recomenda-se a vacina mRNA monovalente ou bivalente Comirnaty®, sendo a vacina bivalente (cepa original e variante BA.1) preferida para o reforço do outono de 2022, se disponível. Para indivíduos com 18 anos ou mais, a vacina mRNA monovalente ou bivalente Comirnaty® ou Spikevax® é recomendada, sendo a vacina bivalente (cepa original e variante BA.1) a preferida para o reforço do outono de 2022 se disponível.
UKHSA <sup>27</sup>	Agosto de 2022	Recomendação	Atualização do programa nacional de vacinação contra Covid-19 para inclusão da vacina Spikevax® (cepa original e variante BA.1) para indivíduos a partir de 18 anos como dose de reforço.
UKHSA <sup>28</sup>	Setembro de 2022	Recomendação	Atualização do programa nacional de vacinação contra Covid-19 para inclusão da vacina Cominarty® (cepa original e variante BA.1) para indivíduos a partir de 12 anos como dose de reforço.

Legenda: BNF – British National Formulary; CDC – Centers for Disease Control and Prevention; NICE – National Institute for Health and Care Excellence; UKHSA – UK Health Security Agency.

## 3 PANORAMA DE DESENVOLVIMENTO

### 3.1 Estratégia de busca

Os ensaios clínicos com o uso das vacinas bivalentes para a profilaxia da Covid-19 foram identificados, inicialmente, na base de pesquisa clínica *clinicaltrials.gov*<sup>29,30</sup>. Foram incluídos ensaios clínicos de fases 2, 3 e 4, em andamento ou completos, com o uso das tecnologias para a prevenção da Covid-19.

Além disso, foram consultadas as bases eletrônicas MEDLINE (via PubMed), EMBASE (via Periódicos Capes) e o Cortellis da *Clarivate Analytics* para buscar os resultados dos ensaios clínicos. As estratégias de busca foram elaboradas com os termos relacionados à doença e à tecnologia, assim como seus sinônimos e códigos de pesquisa. Todas as buscas foram realizadas em 09 de novembro de 2022. No Apêndice 1, está apresentado o detalhamento de todas

as estratégias de busca utilizadas.

Adicionalmente, o nome da doença e da tecnologia foram pesquisados nos sítios eletrônicos das agências regulatórias FDA<sup>31</sup>, EMA<sup>32</sup> e Anvisa<sup>33</sup>.

### 3.2. Estudos identificados

A busca resultou na seleção de seis ensaios clínicos, cujas características estão descritas a seguir. Os Quadros 5, 6 e 7 apresentam informações adicionais dos ensaios clínicos identificados.

#### **Vacina Bivalente Cominarty®**

##### **NCT04955626**

O estudo é um ensaio clínico de fase 3, randomizado, multicêntrico, com mascaramento triplo (participante, cuidador e investigador). É dividido em seis subestudos (A a F) e tem o objetivo de avaliar a segurança, tolerabilidade, eficácia e imunogenicidade da vacina Cominarty® como doses de reforço em diferentes esquemas de vacinação em participantes a partir de 12 anos de idade<sup>34</sup>.

O estudo iniciou em julho de 2021 e tem previsão de finalização para abril de 2023. Informações adicionais do ensaio clínico são apresentadas no Quadro 5<sup>34</sup>.

##### **NCT05472038**

O estudo é um ensaio clínico de fase 2/3, randomizado, com mascaramento quádruplo (participante, cuidador, investigador e avaliador), realizado nos EUA. O objetivo é avaliar a segurança, tolerabilidade e imunogenicidade da vacina bivalente Cominarty® em três opções da vacina: cepa original + ômicron BA.2; cepa original + ômicron BA.1; e cepa original + ômicron BA.4/BA.5. Para isso, os participantes foram divididos em três coortes de acordo com a idade: 18 a 55 anos; 12 anos ou mais; e 18 anos ou mais<sup>35</sup>.

O estudo iniciou em julho de 2022 e tem previsão de finalização para março de 2025. Informações adicionais do ensaio clínico são apresentadas no Quadro 5<sup>35</sup>.

### **NCT05543616**

O estudo é um ensaio clínico de fase 2/3, não randomizado, com mascaramento simples (apenas o participante) realizado nos EUA. O objetivo do estudo é avaliar a segurança, a extensão dos eventos adversos e as respostas imunes da vacina bivalente Cominarty® (cepa original + ômicron BA.4/BA.5) em três doses diferentes em 2.270 crianças saudáveis (6 meses a 12 anos de idade), como esquema vacinal primário e dose de reforço. O estudo é dividido em 4 subestudos individuais, com base na faixa etária e no histórico anterior de vacinação contra a Covid-19<sup>36</sup>.

O estudo iniciou em setembro de 2022 e tem previsão de finalização para fevereiro de 2025. Informações adicionais do ensaio clínico estão apresentadas no Quadro 5<sup>36</sup>.

### **Vacina Bivalente Spikevax®**

#### **NCT04927065**

O estudo é um ensaio clínico de fase 2/3, não randomizado e sem mascaramento realizado nos EUA com o objetivo de avaliar a imunogenicidade e segurança das vacinas Spikevax® atualizadas para diferentes variantes, incluindo a vacina bivalente com cepa original + variante BA.1, como segunda dose de reforço em participantes a partir de 18 anos<sup>37</sup>.

O estudo iniciou em maio de 2021 e tem previsão de finalização para abril de 2023. Informações adicionais do ensaio clínico estão apresentadas no Quadro 6<sup>37</sup>.

### **NCT05584202**

O estudo é um ensaio clínico de fase 2, randomizado com mascaramento quádruplo (participante, cuidador, investigador e avaliador), realizado nos EUA. O objetivo é avaliar a segurança, reatogenicidade e eficácia da vacina mRNA-1273.214 (vacina bivalente Spikevax<sup>®</sup> com cepa original + variante ômicron BA.1) em participantes entre seis meses e 12 anos de idade<sup>38</sup>.

O estudo iniciou em setembro de 2022 e tem previsão de finalização para março de 2025. Informações adicionais do ensaio clínico estão apresentadas no Quadro 6<sup>38</sup>.

### **Estudo com as duas vacinas bivalentes Cominarty<sup>®</sup> e Spikevax<sup>®</sup>.**

### **NCT05543356**

O estudo é um ensaio clínico de fase 2, randomizado, com duplo mascaramento (paciente e pesquisador) que será realizado na Austrália com cerca de 800 participantes. O objetivo do estudo é avaliar a segurança, reatogenicidade e imunogenicidade de uma segunda dose de reforço das vacinas em adultos acima de 18 anos. O esquema vacinal primário pode ser com duas doses da vacina monovalente da Pfizer-BioNTech (Comirnaty<sup>®</sup>) ou AstraZeneca (Vaxzevria<sup>®</sup>) e o primeiro reforço, pelo menos três meses antes, com a vacina Pfizer BioNTech monovalente. Para isso, os pacientes foram alocados em quatro grupos com dose padrão da vacina monovalente ou bivalente Pfizer-BioNTech ou bivalente Moderna, ambas com cepa original e variante BA.1<sup>39</sup>.

O estudo iniciou em outubro de 2022 e tem previsão de finalização para dezembro de 2023. Informações adicionais do ensaio clínico estão apresentadas no Quadro 7<sup>39</sup>.

**Quadro 5: Ensaios clínicos com a vacina bivalente Comirnaty®.**

Código de Identificação	Local de Realização do Estudo	Fase e desenho do estudo	Status <sup>a</sup> e previsão de término	Participantes (previsão)	Intervenções (N)	Desfechos Avaliados e Seguimento
NCT04955626  Outros códigos: C4591031	158 locais nos países: África do Sul, Alemanha, Brasil, Canadá, EUA e Israel	Ensaio clínico de fase 3 randomizado	Ativo não recrutando  Abril de 2023	16.387 participantes saudáveis a partir de 12 anos de idade, divididos em seis coortes	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Vacina Comirnaty® monovalente (10, 30 e 60 mcg)</li> <li>- Vacina Comirnaty® com variante Omicron BA.1 (30 e 60 mcg)</li> <li>- Vacina Comirnaty® bivalente (original + Omicron BA.1) – dose de 30 mcg (15 mcg cada cepa) ou 60 mcg (30 cada cepa)</li> </ul>	<p><u>Desfechos primários:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Incidência confirmada de Covid-19 em participantes com e sem evidência de infecção passada por SARS-CoV-2 (seguimento: 7 dias após a dose de reforço até o período de acompanhamento cego, que pode ser de 2 a 12 meses)</li> <li>- Eventos adversos comuns (seguimento: 1 mês)</li> <li>- Eventos adversos graves (seguimento: 1 e 6 meses)</li> <li>- Reações locais e sistêmicas (seguimento: 7 dias)</li> <li>- Níveis de troponina (seguimento: 1 mês)</li> <li>- Títulos de anticorpos neutralizantes (1 mês)</li> </ul> <p><u>Desfechos secundários:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Covid-19 grave confirmada em participantes com ou sem evidência de infecção passada por SARS-CoV-2 (seguimento: 2 a 12 meses)</li> <li>- Títulos de anticorpos neutralizantes (1 mês)</li> </ul>
NCT05472038  Outros códigos: C4591044	31 locais nos EUA	Ensaio clínico de fase 2 e 3 randomizado	Ativo não recrutando  Março de 2025	1.143 participantes saudáveis a partir de 12 anos de idade, divididos em três coortes	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Vacina Comirnaty® bivalente (original + Omicron BA.2)</li> <li>- Vacina Comirnaty® bivalente (original + Omicron BA.1)</li> <li>- Vacina Comirnaty® bivalente (original + Omicron BA.4/BA.5)</li> </ul>	<p><u>Desfechos primários e secundários:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Relatos de reações Adversas (locais ou sistêmicas, comuns ou graves) (seguimento: 7 dias, 1 mês e 6 meses)</li> <li>- média geométrica dos títulos (GMTs) de anticorpos neutralizantes dos vírus SARS-CoV-2 Ômicron BA.2, BA.1 e BA.4/BA.5 (seguimento: até 1 mês, 3 e 6 meses)</li> <li>- taxa de resposta sorológica ao vírus SARS-CoV-2 Ômicron BA.2, BA.1 e BA.4/BA.5 (seguimento: até 1 mês, 3 e 6 meses)</li> <li>-</li> </ul>
NCT05543616	EUA	Ensaio clínico de	Recrutando	2.270 crianças saudáveis entre 6	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Vacina Comirnaty® bivalente (original + Omicron</li> </ul>	<p><u>Desfechos primários e secundários:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Relatos de reações Adversas (locais ou sistêmicas,</li> </ul>

Código de Identificação	Local de Realização do Estudo	Fase e desenho do estudo	Status <sup>a</sup> e previsão de término	Participantes (previsão)	Intervenções (N)	Desfechos Avaliados e Seguimento
Outros códigos: C4591048		fase 2 e 3 não randomizado	Fevereiro de 2025	meses e 12 anos	BA.4/BA.5) nas doses 3, 6 e 10 mcg, dependendo da faixa etária	comuns ou graves) (seguimento: 7 dias após cada dose de reforço) - média geométrica dos títulos (GMTs) de anticorpos neutralizantes dos vírus SARS-CoV-2 Ômicron BA.4/BA.5 (seguimento: até 1 mês após as doses de reforço) - taxa de resposta sorológica à cepa Omicron BA.4/BA.5 (seguimento: (seguimento: até 1 mês após as doses de reforço)

Legenda: a – Situação do estudo atualizada até 29/11/2022.

**Quadro 6: Ensaios clínicos com a vacina bivalente Spikevax®.**

Código de Identificação	Local de Realização do Estudo	Fase e desenho do estudo	Status <sup>a</sup> e previsão de término	Participantes (previsão)	Intervenções (N)	Desfechos Avaliados e Seguimento
NCT04927065  Outros códigos: mRNA-1273-P205	23 locais nos EUA	Ensaio clínico de fase 2 e 3 não randomizado	Ativo não recrutando  Abril de 2023	5.158 participantes a partir de 18 anos	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Vacina mRNA-1273 monovalente</li> <li>- Vacina mRNA-1273.529 (monovalente variante Ômicron)</li> <li>- Vacina mRNA-1273.214 (bivalente cepa original + variante Ômicron BA.1)</li> <li>- Vacina mRNA-1273.222 (bivalente cepa original + variante Ômicron BA.4/BA.5)</li> <li>- Vacina mRNA-1273.211 (bivalente cepa original + variante Beta)</li> <li>- Vacina mRNA-1273.617.2 (bivalente variante Beta + variante ômicron)</li> <li>- Vacina mRNA-1273.213 (bivalente variante Beta + variante Delta)</li> </ul>	<p><u>Desfechos primários:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Média geométrica dos títulos (GMTs) de anticorpos neutralizantes (seguimento: dias 29 e 91 após a dose de reforço)</li> <li>- Taxa de sororesposta (seguimento: dias 29 e 91 após a dose de reforço)</li> <li>- Reações adversas locais ou sistêmicas (seguimento: 7 dias após a dose de reforço)</li> <li>- Eventos adversos não solicitados (seguimento: 28 dias após a dose de reforço)</li> <li>- Eventos adversos graves, com atendimento médico, ou de especial interesse para o estudo (seguimento: 366 dias após a dose de reforço)</li> </ul> <p><u>Desfechos secundários:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Média geométrica dos títulos (GMTs) de anticorpos neutralizantes (seguimento: dias 1, 15, 181 e 366)</li> <li>- Média geométrica dos títulos (GMTs) de anticorpos específicos para variante Ômicron (seguimento: dias 1, 15, 181 e 366)</li> <li>- Taxa de sororesposta (seguimento: dias 1, 15, 181 e 366)</li> </ul>
NCT05584202  Outros códigos: mRNA-1273-P206, BabyCOVE	8 locais nos EUA	Ensaio clínico de fase 2 e randomizado	Recrutando  Março de 2025	700 participantes saudáveis com idade entre 6 meses e 12 anos	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Vacina mRNA-1273.214 (bivalente cepa original + variante Ômicron BA.1)</li> <li>- Placebo</li> </ul>	<p><u>Desfechos primários:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Reações adversas locais ou sistêmicas (seguimento: até 67 dias após a dose de reforço)</li> <li>- Reações adversas não solicitadas (seguimento: até 85 dias após a dose de reforço)</li> <li>- Eventos adversos graves, com atendimento médico, ou de especial interesse para o estudo (seguimento: 422 dias após a dose de reforço)</li> <li>- Média geométrica dos títulos (GMTs) de anticorpos</li> </ul>



Código de Identificação	Local de Realização do Estudo	Fase e desenho do estudo	Status <sup>a</sup> e previsão de término	Participantes (previsão)	Intervenções (N)	Desfechos Avaliados e Seguimento
						<p>específicos para variante Ômicron (seguimento: até 85 dias após a dose de reforço)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Taxa de sororesposta (seguimento: até 85 dias após a dose de reforço)</li> </ul> <p><u>Desfechos secundários:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Média geométrica dos títulos (GMTs) de anticorpos neutralizantes contra a cepa original (seguimento: até 85 dias após a dose de reforço)</li> <li>- Média geométrica dos títulos (GMTs) de anticorpos específicos para variante Ômicron (seguimento: até 85 dias após a dose de reforço)</li> <li>- Taxa de sororesposta (seguimento: até 85 dias após a dose de reforço)</li> </ul>

Legenda: a – Situação do estudo atualizada até 29/11/2022.

**Quadro 7: Ensaios clínicos com a vacina bivalente Comirnaty® e Spikevax®.**

Código de Identificação	Local de Realização do Estudo	Fase e desenho do estudo	Status <sup>a</sup> e previsão de término	Participantes (previsão)	Intervenções (N)	Desfechos Avaliados e Seguimento
NCT05543356	1 local da Austrália	Ensaio clínico de fase 3 randomizado	Ainda não recrutando  Dezembro de 2023	800 participantes adultos saudáveis com esquema primário completo de duas doses das vacinas Pfizer-BioNTech ou AstraZeneca e recebido um reforço da vacina Pfizer-BioNTech (30µg) pelo menos 3 meses antes	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Vacina Comirnaty® monovalente (30mcg)</li> <li>- Vacina Spikevax® monovalente (50 mcg)</li> <li>- Vacina Comirnaty® bivalente (15 mcg BNT162b2 + 15 mcg BNT162b2 OMI – variante Ômicron BA.1)</li> <li>- Vacina Spikevax® bivalente (15 mcg BNT162b2 + 15 mcg BNT162b2 OMI – variante Ômicron BA.1)</li> </ul>	<p><u>Desfechos primários:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Anticorpos IgG específicos para SARS-CoV-2 (seguimento: 28 dias após a vacinação de reforço)</li> <li>- Incidência total de reações solicitadas - sistêmica e local (seguimento: 7 dias após a vacinação e reforço)</li> </ul> <p><u>Desfechos secundários</u> (seguimento: linha de base (pré-reforço), 28 dias e 6 meses após a vacinação de reforço)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Anticorpos IgG específicos para SARS-CoV-2 (seguimento: linha de base (pré-reforço), e 6 meses após a vacinação de reforço)</li> <li>- Anticorpos neutralizantes específicos para SARS-CoV-2</li> <li>- concentrações de interferon gama</li> <li>- Número de células produtoras de IFNγ/milhão de células mononucleares do sangue periférico</li> <li>- Frequência de células T que expressam citocinas</li> <li>- Concentração de citocinas</li> </ul> <p>Eventos adversos não solicitados (seguimento: 28 dias), atendidos (seguimento: 3 meses) e sérios (seguimento: 6 meses)</p>

Legenda: a – Situação do estudo atualizada até 29/11/2022.

### 3.3 Resultados de eficácia e segurança

#### 3.3.1 Vacina Bivalente Cominarty® (cepa original e variante BA.1 e cepa original e variante BA.4/BA.5)

De acordo com a autorização de uso emergencial da Anvisa, os dados da vacina bivalente Cominarty® (cepa original + variante BA.1) apresentados pela empresa são referentes a estudos não clínicos e ao subestudo E do ensaio clínico NCT04955626. Esse estudo, ainda em andamento, avalia a segurança, tolerabilidade e imunogenicidade de vacina original monovalente (BNT162b2 em alta dose – 60 mcg), bivalente BA.1 (BNT162b2 OMI em alta dose – 60 mcg) e uma combinação de ambas na dose de 60 mcg (30 mcg cada cepa), administrado em dose única em participantes saudáveis acima de 18 anos de idade<sup>14,34</sup>.

Os resultados preliminares do ensaio clínico NCT04955626, com a vacina bivalente Comirnaty® BA.1 como dose de reforço em pacientes previamente vacinados, mostrou imunogenicidade aumentada para a neutralização da variante ômicron BA.1 e manteve os títulos de neutralização robustos para a cepa original e para variante delta. Essa avaliação preliminar da imunogenicidade foi feita em participantes a partir de 55 anos de idade (Tabela 1). Apesar de ser esperado resposta imunológica em indivíduos mais jovens, essa magnitude ainda não é conhecida<sup>14</sup>.

A eficácia clínica (percentual de proteção contra infecção ou percentual de proteção contra casos graves) da vacina bivalente Comirnaty® BA.1 para proteção contra a Covid-19 e a duração da sua proteção ainda não são conhecidas<sup>14</sup>.

Quanto à segurança, considerou-se aceitável o perfil de tolerabilidade e segurança da vacina bivalente Comirnaty® BA.1 até um mês após a vacinação do estudo, e similar com o perfil de segurança já conhecido da vacina Comirnaty® original monovalente. As reações adversas mais comuns após a administração da vacina como segunda dose de reforço foram dor no local da injeção (58,1%), fadiga (49,2%), dor de cabeça (33,6%), dor muscular (22,3%), calafrios (13,0%), dor nas articulações (11,3%), vermelhidão no local da injeção (7,0%), inchaço no local da

injeção (6,6%) e febre (5,0%). Não foram relatados eventos adversos graves relacionados com a vacina, desistências devido a eventos adversos, miocardite ou pericardite, anafilaxia ou mortes entre os participantes da população de segurança<sup>14</sup>.

**Tabela 1: Resultados do ensaio clínico NCT04955626 para pacientes com mais de 55 anos e sem evidência de infecção prévia por SARS-CoV-2<sup>13</sup>.**

Variáveis	Vírus SARS-CoV-2 original		Ômicron BA.1	
	Bivalent BA.1	vacina original monovalente	Bivalent BA.1	vacina original monovalente
Média geométrica dos títulos de anticorpos neutralizantes observado após 1 mês (IC 95%)	5.933,2 (5.188,2 a 6.785,2) N = 186	5.998,1 (5.223,6 a 6.887,4) N = 182	711,0 (588,3 a 859,2) N = 178	455,8 (365,9 a 567,6) N = 163
Razão da média geométrica dos títulos (IC 95%)	0,99 (0,82 a 1,20)	–	1,56 (1,17 a 2,08)	–
Participantes com sororesposta após 1 mês (n/N – %; IC 95%)	93/186 (50,0) (42,6 a 57,4)	88/179 (49,2) (41,6 a 56,7)	121/169 (71,6) (64,2 a 78,3)	85/149 (57,0) (48,7 a 65,1)

Para a vacina bivalente Comirnaty® BA.4/BA.5, de acordo com os dados de pedido de registro na Anvisa, além da combinação das duas substâncias ativas, não há alterações no processo de fabricação do produto quando comparadas com a outra vacina bivalente (BA.1). Assim, foram utilizados dados de estudos clínicos com avaliação de imunogenicidade, eficácia e segurança conduzidos com a vacina Comirnaty® original monovalente, já aprovada pela Anvisa, e com vacinas Comirnaty® atualizadas com variantes (incluindo beta e ômicron BA.1), com o objetivo de demonstrar a consistência do perfil de segurança em todas as vacinas atualizadas com outras variantes<sup>14</sup>.

Especificamente, para os dados clínicos relacionados à vacina bivalente Comirnaty® BA.4/BA.5, a empresa informou que há estudos em andamento (NCT05472038 ou C4591044, NCT05543616 ou C4591048).

O mesmo processo foi feito pelo FDA<sup>13</sup>, que utilizou dados dos ensaios clínicos com a vacina bivalente Comirnaty<sup>®</sup> BA.1 para a autorização de uso emergencial da vacina bivalente Comirnaty<sup>®</sup> BA.4/BA.5.

### 3.3.2 Vacina Bivalente Spikevax<sup>®</sup> (cepa original e variante BA.1 e cepa original e variante BA.4/BA.5)

Os resultados do estudo NCT04927065 subsidiaram os pedidos de autorização emergencial da vacina bivalente Spikevax<sup>®</sup> no FDA e EMA. O estudo aberto de fase 2/3 avaliou a imunogenicidade, segurança e reatogenicidade da dose de reforço (50 mcg) da vacina bivalente BA.1 (mRNA-1273.214: 25 mcg da cepa original + 25 mcg da variante ômicron BA.1) em comparação com a vacina previamente autorizada (mRNA-1273: Spikevax<sup>®</sup> original) em adultos que receberam uma série primária de duas doses (100 mcg) e primeira dose de reforço (50 mcg) de Spikevax<sup>®</sup> original (no ensaio clínico COVE ou na vacinação pelo sistema de saúde nos EUA) no período mínimo de três meses<sup>40,41</sup>.

A média geométrica dos títulos (GMTs – *geometric mean titers*) de anticorpos neutralizantes foi testada para a cepa original e para as variantes gamma (P.1), alpha (B.1.1.7), beta (B.1.351), delta (B.1.617.2 e AY.4) e ômicron (BA.1). Entretanto, neste alerta, serão apresentados apenas o detalhamento dos resultados para a cepa original e variante ômicron BA.1, alvo da vacina bivalente<sup>40,41</sup>.

A vacina bivalente resultou em uma GMTs de anticorpos neutralizantes superior à vacina monovalente após 28 dias da dose de reforço, tanto para cepa original quanto para a variante ômicron (Tabela 2)<sup>40,41</sup>.

A partir de 14 dias após a dose de reforço, entre os pacientes sem infecção prévia, houve infecção pelo vírus em 11 participantes (3,2%) no grupo com vacina Spikevax<sup>®</sup> bivalente BA.1 e em 5 participantes (1,9%) no grupo Spikevax<sup>®</sup> original. Nos participantes com infecção prévia, a reinfecção ocorreu somente no grupo com Spikevax<sup>®</sup> original (n=3; 3%), sem necessidade de hospitalização ou visita à emergência<sup>40,41</sup>. Entre os pacientes sem infecção prévia, a infecção assintomática

ocorreu em 6 participantes (1,8%) no grupo com vacina Spikevax<sup>®</sup> bivalente BA.1 e em 4 participantes (1,5%) no grupo Spikevax<sup>®</sup> original<sup>40,41</sup>.

Sobre a segurança, a reação adversa local mais frequente após a administração em ambos os grupos foi dor no local da injeção, e as reações sistêmicas mais frequentes foram fadiga, dor de cabeça, mialgia e artralgia<sup>40,41</sup>.

Os resultados preliminares indicaram que a vacina Spikevax<sup>®</sup> bivalente BA.1 teve um perfil de segurança e reatogenicidade similar à vacina original monovalente. As respostas de anticorpos neutralizantes foram maiores no grupo com a vacina Spikevax<sup>®</sup> bivalente BA.1, independentemente da infecção prévia por SARSCoV-2<sup>40,41</sup>.

Devido à importância desses dados para a saúde pública, os autores reconhecem que um acompanhamento de longo prazo é necessário para melhor avaliar as evidências de segurança e a ação dos anticorpos neutralizantes produzidos a partir da vacina bivalente<sup>40</sup>.

**Tabela 2: Resultados do ensaio clínico NCT04927065<sup>40,41</sup>.**

Variáveis	Vírus SARS-CoV-2 (D614G) original		Ômicron BA.1		Ômicron BA.4/BA.5	
	50 mcg vacina Spikevax® bivalente BA.1 (N = 334)	50 mcg Spikevax® original (N = 260)	50 mcg vacina Spikevax® bivalente BA.1 (N = 334)	50 mcg Spikevax® original (N = 260)	50 mcg vacina Spikevax® bivalente BA.1 (N = 334)	50 mcg Spikevax® original (N = 260)
<b>Pacientes sem infecção prévia por SARS-CoV-2</b>						
Média geométrica dos títulos de anticorpos neutralizantes observado no dia 29 (IC 95%)	5.977,3 (5.321,9 a 6.713,3)	5.649,3 (5.056,8 a 6.311,2)	2.372,4 (2.070,6 a 2.718,2)	1.473,5 (1.270,8 a 1.708,4)	727,4 (632,8 a 836,1)	492,1 (431,1 a 561,9)
Razão da média geométrica dos títulos (IC 95%)	1,22 (1,08 a 1,37)	–	1,75 (1,49 a 2,04)	–	1,69 (1,51 a 1,90)	
Participantes com sororesposta no dia 29 (n/N; %; IC 95%)	334/334 100 (98,9 a 100)	260/260 100 (98,6 a 100)	333/333 100 (98,9 a 100)	256/258 99,2 (97,2 a 99,9)		
<b>Pacientes com infecção prévia por SARS-CoV-2</b>						
Média geométrica dos títulos de anticorpos neutralizantes observado no dia 29 (IC 95%)	9.509,7 (7.345,9 a 12.310,9)	7.003,5 (5.592,6 a 8.770,4)	7.676,2 (5.618,2 a 10.488,1)	3.885,6 (2.877,8 a 5.246,4)	2.337,4 (1.825,5 a 2.992,9)	1.270,8 (987,3 a 1.635,8)
Razão da média geométrica dos títulos (IC 95%)	1,27 (1,07 a 1,51)		1,90 (1,50 a 2,40)		1,60 (1,34 a 1,91)	

## 4. CONSIDERAÇÕES FINAIS

Diante do cenário de disseminação das principais variantes de preocupação estão em desenvolvimento no momento ensaios clínicos com vacinas de diferentes variantes do vírus SARSCoV-2, sozinhas ou associadas à cepa original. As vacinas bivalentes mais adiantadas no seu desenvolvimento são as vacinas dos laboratórios farmacêuticos Pfizer e Moderna, as quais contêm tanto o código da cepa original quanto da variante ômicron BA.1 ou da variante ômicron BA.4/BA.5. Essas vacinas bivalentes já têm aprovação de uso emergencial nas agências sanitárias internacionais e já estão sendo utilizadas como dose de reforço nos respectivos países.

No Brasil, ambas as vacinas bivalentes do laboratório Pfizer receberam autorização de uso emergencial pela Anvisa no final do mês de novembro de 2022. Essa aprovação visa ampliar a cobertura vacinal da população como uma ferramenta atualizada de resposta às variantes emergentes, uma vez que dados de mundo real indicam que, na presença da ômicron, a efetividade da dose inicial de reforço com a vacina Comirnaty® monovalente é mais baixa e desaparece mais rapidamente. As evidências indicam que as vacinas bivalentes podem ser utilizadas na população de modo seguro, além de produzir níveis superiores de títulos de anticorpos neutralizantes para as variantes de preocupação mais prevalentes no atual cenário.

Os resultados preliminares dos ensaios clínicos mostram que as vacinas bivalentes apresentaram perfis de segurança e reatogenicidade semelhantes àqueles da vacina monovalente, já utilizada em grande escala. As reações adversas comuns foram leves (como dor e inchaço no local de injeção, fadiga, febre e dores de cabeça e nas articulações), sem ocorrência de eventos adversos graves ou miocardite. Quanto à eficácia, os dados de imunogenicidade indicam uma maior neutralização para a variante ômicron BA.1 e BA.4/BA.5. Para dirimir as incertezas existentes e obter dados mais robustos sobre a imunogenicidade e segurança dessas tecnologias, os laboratórios continuarão conduzindo os estudos clínicos com ambas as cepas variantes.

## REFERÊNCIAS



1. World Health Organization. Coronavírus. Disponível em: <<https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/question-and-answers-hub/q-a-detail/coronavirus-disease-covid-19>>. Acesso em: 28 nov. 2022).
2. Wiersinga WJ, Rhodes A, Cheng AC, Peacock SJ, Prescott HC. Pathophysiology, Transmission, Diagnosis, and Treatment of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): A Review. JAMA. 2020;324(8):782–793.
3. U.S. Department of Health & Human Services. Centers for Disease Control and Prevention. Disponível em: <<https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/symptoms-testing/symptoms.html>>. Acesso em: 28 nov. 2022.
4. Berlin DA, Gulick RM, Martinez FJ. Severe Covid-19. N Engl J Med. 2020;383(25):2451-2460. doi:10.1056/NEJMcp2009575.
5. World Health Organization. Coronavírus. Disponível em: <<https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/question-and-answers-hub/q-a-detail/coronavirus-disease-covid-19>>. Acesso em: 28 nov. 2022.
6. World Health Organization. Coronavírus Pandemic. Disponível em: <[https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/situation-reports/20200311-sitrep-51-covid-19.pdf?sfvrsn=1ba62e57\\_10](https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/situation-reports/20200311-sitrep-51-covid-19.pdf?sfvrsn=1ba62e57_10)>. Acesso em: 28 nov. 2022.
7. WHO Coronavirus (COVID-19) Dashboard. Disponível em: <<https://covid19.who.int>>. Acesso em: 28 nov. 2022.
8. Ministério da saúde. Secretaria De Vigilância Em Saúde. Boletim Epidemiológico Especial. Doença pelo Novo Coronavírus – COVID-19. Semana Epidemiológica 46, de 13/11/2022 a 19/11/2022. Disponível em: <<https://www.gov.br/saude/pt-br/centrais-de-conteudo/publicacoes/boletins/epidemiologicos/covid-19/2022/boletim-epidemiologico-no-140-boletim-coe-coronavirus/view>>. Acesso em: 28 nov. 2022.
9. World Health Organization (WHO). Technical Advisory Group on SARS-CoV-2 Virus Evolution (TAG-VE). Disponível em: <<https://www.who.int/publications/m/item/covid-19-weekly-epidemiological-update---21-december-2022>>. Acesso em: 22 dez. 2022.
10. Moreira ED Jr, Kitchin N, Xu X, Dychter SS, Lockhart S, Gurtman A, et al., C4591031 Clinical Trial Group. Safety and Efficacy of a Third Dose of BNT162b2 Covid-19 Vaccine. N Engl J Med. 2022 May 19;386(20):1910-1921.

11. Cortelis da Clarivate. Disponível em:  
<<https://access.cortellis.com/login?app=cortellis>>. Acesso em: 09 nov. 2022.
12. US Food and Drug Administration. Disponível em:  
<<https://www.fda.gov/media/162410/download>>. Acesso em: 14 nov. 2022.
13. US Food and Drug Administration. Disponível em:  
<<https://www.fda.gov/media/161595/download>>. Acesso em: 14 nov. 2022.
14. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Disponível em:  
<[https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/noticias-anvisa/2022/anvisa-aprova-vacinas-bivalentes-para-dose-de-reforco-contracovid-19/SEI\\_ANVISA2147573Voto2682022assinado.pdf](https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/noticias-anvisa/2022/anvisa-aprova-vacinas-bivalentes-para-dose-de-reforco-contracovid-19/SEI_ANVISA2147573Voto2682022assinado.pdf)>. Acesso em: 23 nov. 2022.
15. US Food and Drug Administration. Disponível em:  
<<https://www.fda.gov/media/162250/download>>. Acesso em: 14 nov. 2022.
16. US Food and Drug Administration. Disponível em:  
<<https://www.fda.gov/media/161327/download>>. Acesso em: 14 nov. 2022.
17. US Food and Drug Administration. Disponível em:  
<<https://www.fda.gov/media/161318/download>>. Acesso em: 15 nov. 2022.
18. European Medicine Agency. Disponível:  
<<https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/spikevax>>. Acesso em: 15 nov. 2022.
19. European Medicine Agency. Disponível:  
<[https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/spikevax-previously-covid-19-vaccine-moderna-epar-product-information\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/spikevax-previously-covid-19-vaccine-moderna-epar-product-information_en.pdf)>. Acesso em: 15 nov. 2022.
20. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Disponível em:  
<<https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/noticias-anvisa/2022/atualizacao-sobre-analise-de-vacinas-bivalentes-contracovid-19>>. Acesso em: 22 nov. 2022.
21. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Disponível em:  
<<https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/noticias-anvisa/2022/anvisa-aprova-vacinas-bivalentes-para-dose-de-reforco-contracovid-19>>. Acesso em: 22 nov. 2022.
22. European Medicine Agency. Disponível:  
<<https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/comirnaty>>. Acesso em: 17 nov. 2022.
23. US Food and Drug Administration. Disponível em:  
<<https://www.fda.gov/media/162251/download>>. Acesso em: 17 nov. 2022.

24. Health Canada. Disponível em: <<https://www.canada.ca/en/health-canada/services/drugs-health-products/covid19-industry/drugs-vaccines-treatments/authorization/applications.html#wb-auto-4>>. Acesso em: 22 dez. 2022.
25. Centers for Disease Control and Prevention. Disponível em: <<https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/vaccines/stay-up-to-date.html>>. Acesso em: 22 nov. 2022.
26. National Institute for Health and Care Excellence. British National Formulary. Disponível em: <<https://bnf.nice.org.uk/treatment-summaries/covid-19-vaccines/>>. Acesso em: 22 nov. 2022.
27. UK Health Security Agency. Disponível em: <<https://www.gov.uk/government/publications/national-protocol-for-spikevax-bivalent-originalomicron-covid-19-vaccine>>. Acesso em: 22 nov. 2022.
28. UK Health Security Agency. Disponível em: <<https://www.gov.uk/government/publications/national-protocol-for-comirnaty-originalomicron-ba1-1515-microgramsdose-covid-19-mrna-vaccine>>. Acesso em: 22 nov. 2022.
29. Clinicaltrials.gov. Disponível em: <<https://clinicaltrials.gov/ct2/results?term=%28COVID-19%29+AND+%28vaccine%29+AND+%28bivalent%29+AND+%28Pfizer%29&recrs=abdef&phase=123&draw=1&rank=4#rowId3>>. Acesso em: 09 nov. 2022.
30. Clinicaltrials.gov. Disponível em: <<https://clinicaltrials.gov/ct2/results?term=%28COVID-19%29+AND+%28vaccine%29+AND+%28bivalent%29+AND+%28moderna%29&recrs=abdef&phase=123&draw=1&rank=8#rowId7>>. Acesso em: 09 nov. 2022.
31. US Food and Drug Administration. Disponível em: <<https://www.fda.gov/>>.
32. European Medicine Agency. Disponível: <<https://www.ema.europa.eu/en>>.
33. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Disponível em: <<https://www.gov.br/anvisa/pt-br>>.
34. Clinicaltrials.gov. Disponível em: <<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04955626>>. Acesso em: 27 nov. 2022.
35. Clinicaltrials.gov. Disponível em: <<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05472038>>. Acesso em: 25 nov. 2022.
36. Clinicaltrials.gov. Disponível em: <<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05543616>>. Acesso em: 25 nov. 2022.

37. Clinicaltrials.gov. Disponível em:  
<<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04927065>>. Acesso em: 27 nov. 2022.
38. Clinicaltrials.gov. Disponível em:  
<<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05584202>>. Acesso em: 28 nov. 2022.
39. Clinicaltrials.gov. Disponível em:  
<<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05543356>>. Acesso em: 25 nov. 2022.
40. Chalkias S, Harper C, Vrbicky K, Walsh SR, Essink B, Brosz A, et al. A Bivalent Omicron-Containing Booster Vaccine against Covid-19. N Engl J Med. 2022 Oct 6;387(14):1279-1291. doi: 10.1056/NEJMoa2208343.
41. Supplement to: Chalkias S, Harper C, Vrbicky K, et al. A bivalent omicron-containing booster vaccine against Covid-19. N Engl J Med 2022;387:1279-91. DOI: 10.1056/NEJMoa2208343. Disponível em:  
<[https://www.nejm.org/doi/suppl/10.1056/NEJMoa2208343/suppl\\_file/nejmoa2208343\\_appendix.pdf](https://www.nejm.org/doi/suppl/10.1056/NEJMoa2208343/suppl_file/nejmoa2208343_appendix.pdf)>.

## APÊNDICE 1 – Estratégias de busca nas bases de dados

### Estratégia de busca na base ClinicalTrials.gov para Cominarty® bivalente

Data: 09/11/2022

N= 9 registros

(COVID-19) AND (vaccine) AND (bivalent) AND (Pfizer) | Recruiting, Not yet recruiting, Active, not recruiting, Completed, Enrolling by invitation Studies | Phase 2, 3, 4

### Estratégia de busca na base ClinicalTrials.gov para Spikevax® bivalente

Data: 09/11/2022

N= 8 registros

(COVID-19) AND (vaccine) AND (bivalent) AND (moderna) | Recruiting, Not yet recruiting, Active, not recruiting, Completed, Enrolling by invitation Studies | Phase 2, 3, 4

### Estratégia de busca na base de dados MEDLINE (via Pubmed)

Data: 09/11/2022

N= 59 registros

("Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2" OR "COVID-19" OR "Coronavirus Disease 2019" OR "SARS-CoV-2") AND ("Bivalent") AND ("vaccine" OR "Omicron BA.1" OR "Omicron BA.4" OR "Omicron BA.5" OR "BNT162b2" OR "Comirnaty" OR "Pfizer" OR "Spikevax" OR "Moderna" OR "tozinameran" OR "famtozinameran" OR "riltozinameran" OR "elasomeran" OR "imelasomeran")

### Estratégia de busca na base de dados EMBASE

Data: 09/11/2022

N= 70 registros

('severe acute respiratory syndrome coronavirus 2'/exp OR 'severe acute respiratory syndrome coronavirus 2' OR 'covid-19'/exp OR 'covid-19' OR 'coronavirus disease 2019'/exp OR 'coronavirus disease 2019' OR 'sars-cov-2'/exp OR 'sars-cov-2') AND 'bivalent' AND ('vaccine'/exp OR 'vaccine' OR 'omicron ba.1' OR 'omicron ba.4' OR 'omicron ba.5' OR 'bnt162b2'/exp OR 'bnt162b2' OR 'comirnaty'/exp OR 'comirnaty' OR 'pfizer'/exp OR 'pfizer' OR 'spikevax'/exp OR 'spikevax' OR 'moderna'/exp OR 'moderna' OR 'tozinameran'/exp OR 'tozinameran' OR 'famtozinameran' OR 'riltozinameran'/exp OR 'riltozinameran' OR 'elasomeran'/exp OR 'elasomeran' OR 'imelasomeran'/exp OR 'imelasomeran')

