



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

**Parecer Público de avaliação de solicitação de autorização temporária de uso
emergencial, em caráter experimental, da vacina adsorvida covid-19 (inativada) –
Instituto Butantan**

Processo: 25351.821027/2021-12

Interessado: Instituto Butantan

Vacina: vacina adsorvida covid-19 (inativada)

Sumário

1	ASPECTOS DE QUALIDADE	3
1.1	Introdução.....	3
1.2	Substância ativa	3
1.2.1	Cepa SARS-CoV-2.....	3
1.2.2	Célula Vero.....	4
1.2.3	Processo de Fabricação.....	4
1.2.4	Impurezas	4
1.2.5	Controle de Qualidade	5
1.2.6	Embalagem.....	5
1.2.7	Estabilidade	5
1.3	Produto Terminado	6
1.3.1	Desenvolvimento Farmacêutico	6
1.3.2	Fabricação.....	6
1.3.3	Adjuvante	7
1.3.4	Controle de Qualidade	7
1.3.5	Caracterização de impurezas	8
1.3.6	Embalagem.....	8
1.3.7	Estabilidade	8
2	ASPECTOS DE EFICÁCIA E SEGURANÇA.....	8
2.1	Aspectos não clínicos	8
2.2	Aspectos clínicos	8
2.2.1	Introdução.....	8
2.2.2	Eficácia clínica	9
2.2.2.1	Metodologia.....	9
2.2.2.2	Resultados de eficácia.....	10
2.2.2.2.1	Características da população analisada.....	10

2.2.2.2.2	Eficácia primária	10
2.2.2.2.3	Avaliação de eficácia por gravidade da Covid-19	11
2.2.2.2.4	Avaliação de eficácia por faixa etária.....	12
2.2.2.2.5	Avaliação de eficácia de acordo com exposição prévia ao SARS-CoV-2.....	12
2.2.2.2.6	Eficácia em população com comorbidades.....	12
2.2.3	Resultados de Imunogenicidade	13
2.2.3.1	Resultados de Imunogenicidade dos estudos fase 1/2.....	13
2.2.3.2	Resultados de Imunogenicidade do estudo fase 3.....	14
2.2.4	Avaliação de Segurança.....	14
2.2.4.1	Resultados de segurança dos estudos fase 1/2	14
2.2.4.1.1	Adultos – 18 a 59 anos	14
2.2.4.1.2	Idosos - ≥ 60 anos.....	15
2.2.4.2	Resultados de segurança do Estudo Fase 3	16
2.2.4.2.1	Adultos - 18 a 59 anos	16
2.2.4.2.2	Idosos - ≥ 60 anos.....	16
2.2.4.2.3	Reações adversas 7 dias após a segunda dose da vacina em Adultos (18-59 anos). 19	
2.2.4.2.4	Reações adversas até 7 dias após a primeira dose da vacina Idosos ≥ 60 anos	21
2.2.4.2.5	Reações adversas até 7 dias após a segunda dose da vacina Idosos ≥ 60 anos	23
2.2.4.2.6	Eventos adversos graves (EAGs) e óbitos	25
2.2.4.2.7	Achados laboratoriais	26
2.2.4.3	Segurança em populações especiais.....	26
2.2.4.3.1	Perfil de segurança em indivíduos com imunodeficiência grave, doença subjacente grave e/ou não controlada.....	26
2.2.4.3.2	Perfil de segurança em mulheres grávidas e lactantes	26
2.2.4.4	Uso/intercambialidade com outras vacinas	26
2.2.4.5	Exacerbação da doença associada à vacina.....	26
3	Avaliação benefício-risco	26
3.1	Demonstração de eficácia.....	26
3.2	Perfil de segurança e riscos conhecidos.....	27
3.3	Incertezas e riscos.....	27
3.3.1	Eficácia e perfil de segurança em longo prazo	27
3.3.2	Perfil de imunogenicidade da vacina desconhecido e status sorológico de linha de base dos participantes desconhecido	28
3.3.3	Eficácia em população idosa (60 anos de idade ou mais).....	28
3.3.4	Eficácia relacionada ao intervalo de dose.....	29
3.3.5	Eficácia relacionada a dose única	29
3.3.6	Eficácia e segurança em indivíduos com e sem infecção prévia por SARS-CoV-2	29
3.3.7	Eficácia e segurança em indivíduos com comorbidades.....	30
3.3.8	Eficácia para formas moderadas e graves da doença Covid-19.....	30
3.3.9	Eficácia e segurança em populações de crianças, adolescentes, gestantes e indivíduos imunossuprimidos	30
3.3.10	Risco de doença agravada pela vacina	30
3.3.11	Validade interna do estudo e confiabilidade de resultados.....	31

4	CONCLUSÕES.....	31
4.1	Indicação aprovada.....	32
4.2	Posologia aprovada.....	32
5	Publicação da Decisão.....	32

1 ASPECTOS DE QUALIDADE

1.1 Introdução

A vacina adsorvida covid-19 (inativada) é uma suspensão injetável fornecida em frascos-ampola com uma dose de 0,5 mL. Cada frasco-ampola contém 600 SU do antígeno do vírus inativado SARS-CoV-2. Além disso, este produto possui como excipientes o hidróxido de alumínio, hidrogenofosfato dissódico, di-hidrogenofosfato de sódio, cloreto de sódio, água para injetáveis e hidróxido de sódio para ajuste de pH. Esta vacina não contém conservantes.

A vacina deve ser armazenada e transportada sob refrigeração, entre +2°C e +8°C, protegida da luz. A vacina não deve ser congelada. Desde que mantida sob refrigeração, entre +2°C e +8°C, e protegida da luz, o prazo de validade da vacina adsorvida covid-19 (inativada), aprovado para este uso emergencial, é de 12 meses, a partir da data de fabricação.

Esta vacina é uma suspensão injetável, opalescente, com possível formação de precipitado estratificado, que pode ser disperso com agitação. Nenhum aglomerado deve ser encontrado ao agitar.

1.2 Substância ativa

1.2.1 Cepa SARS-CoV-2

Foram coletadas amostras de sangue contendo SARS-CoV-2 de quatro pacientes clinicamente confirmados, incluindo homens e mulheres, com idades entre 31 e 68 anos, que foram infectados por SARS-CoV-2 (Covid-19 pacientes confirmados) em diferentes regiões da China em janeiro de 2020.

A partir das amostras coletadas, foram isoladas quatro cepas candidatas de SARS-CoV-2, cultivadas *in vitro* e identificadas por transcrição reversa seguida de reação em cadeia da polimerase (RT-PCR).

Foram avaliadas tanto a capacidade de proliferação da cepa quanto a sua imunogenicidade por meio da detecção do título de anticorpos neutralizantes nos soros após a imunização de camundongos e ratos. Foi selecionada a cepa com a melhor imunogenicidade.

O sequenciamento completo do genoma foi feito para o RNA viral e a sequência obtida foi comparada com a sequência de referência de SARS-CoV-2 (NC_045512.2), publicada no GenBank. Todo o genoma tem uma homologia de 99,99% ~ 100% (100% de homologia com a sequência de algumas cepas), e a sequência da proteína Spike (Proteína

S) foi consistente com a sequência de referência, que foi confirmada como SARS-CoV-2.

A cepa selecionada deu origem aos lotes de semente mestre e de trabalho de vírus para a produção da vacina. O lote de semente mestre e lote de semente de trabalho foram testados pela Sinovac LifeSciences Co. Ltd. e pelo *National Institute of Food and Drug Control* (NIFDC) da China.

1.2.2 Célula Vero

A célula Vero utilizada na formação de bancos de célula mestre e de trabalho para produção da vacina é derivada do tecido de rim normal de macaco verde adulto africano e foi obtida da Organização Mundial da Saúde (OMS). Ela é utilizada como substrato celular para a replicação do vírus. Após a replicação, foram realizados testes para titulação viral, sequenciamento da proteína Spike (S) e conteúdo de ácido nucleico. A cepa SARS-CoV-2 escolhida demonstrou uma infecciosidade estável e capacidade de proliferação quando cultivada em células Vero.

Os bancos de células foram testados para identidade, segurança e pureza e todos os testes atenderam aos critérios de aceitação predefinidos.

1.2.3 Processo de Fabricação

A Sinovac LifeSciences Co. Ltd. foi a empresa responsável pelo desenvolvimento e fabricação da substância ativa, do produto a granel, do produto terminado e do armazenamento do banco de células, bem como a realização de testes de controle de qualidade para sua liberação, além de realização de estudos de estabilidade, controles em processo e controle de qualidade de excipientes, adjuvantes e embalagem dos lotes do uso emergencial. O fabricante forneceu uma descrição do processo de fabricação, contemplando os controles em processo realizados, a definição das etapas críticas do processo, os equipamentos e insumos utilizados na produção da substância ativa.

O processo de fabricação da substância ativa é composto pelas etapas de *upstream* e *downstream*. Na etapa de *upstream* é realizada a cultura celular, propagação do vírus e inativação do vírus. Na etapa de *downstream*, são realizadas uma série de etapas de purificação/concentração para remover impurezas relacionadas ao processo, filtração e embalagem, gerando o produto a granel.

A empresa encaminhou informações sobre o controle das etapas críticas e intermediárias de processo, bem como a documentação de validação/avaliação do processo.

A planta da Sinovac LifeSciences Co. Ltd. na China, onde ocorreu a fabricação da substância ativa, é certificada para as Boas Práticas de Fabricação pela Anvisa, por meio da Resolução - RE nº 5.300, de 21/12/2020 (insumos farmacêuticos ativos biológicos: antígeno do vírus inativado SARS-CoV-2).

1.2.4 Impurezas

As impurezas identificadas no granel da vacina adsorvida covid-19 (inativada) são impurezas derivadas do processo, para as quais foram estabelecidas especificações para o seu controle. Nenhuma impureza relacionada ao produto foi identificada até o momento.

Além disso, a empresa realizou testes para o controle de agentes adventícios, com o objetivo de mitigar possíveis riscos.

1.2.5 Controle de Qualidade

A empresa apresentou as especificações definidas para o controle de qualidade da substância ativa. As especificações e métodos de controle de qualidade foram baseados na Farmacopeia Chinesa ou *in-house* (interna). Alguns testes são equivalentes aos da Farmacopeia Europeia, sendo que para os demais a empresa deverá validar e implementar o teste referenciado pela Farmacopeia Europeia ou por outro compêndio oficial reconhecido pela Anvisa.

Para o controle da qualidade da substância ativa são realizados os testes de identificação, esterilidade, endotoxinas bacterianas, BSA residual, proteína residual da célula Vero, DNA residual da célula Vero, conteúdo de antígeno, conteúdo de proteína, endonuclease não restritiva residual, β -propiolactona residual, formaldeído livre e atividade específica.

Foi solicitada a revisão das especificações de determinados testes de controle de qualidade para a liberação de lotes da substância ativa, o que a empresa Sinovac LifeSciences Co. Ltd. se comprometeu a fazer quando da fabricação de mais lotes e obtenção de maior experiência com a sua fabricação. No entanto, os resultados obtidos estavam semelhantes àqueles de lotes de substância ativa utilizados para fabricação dos lotes clínicos da vacina, o que foi considerado aceitável.

A empresa apresentou a validação dos métodos analíticos, bem como a justificativa para a definição dos métodos analíticos e suas especificações. Algumas validações não atenderam aos critérios definidos na RDC nº 166/2017, para estes casos a Sinovac LifeSciences Co. Ltd. se comprometeu a fazer as reavaliações e apresentar os documentos à Anvisa até março de 2021.

Foram apresentados os certificados de análise contemplando os resultados das análises dos lotes em escala piloto e comercial da substância ativa, utilizando os métodos analíticos estabelecidos. Todos os resultados encontrados cumpriram com as especificações estabelecidas pela empresa.

1.2.6 Embalagem

O recipiente utilizado para o armazenamento do granel da substância ativa é um sistema de uso único de 200L.

1.2.7 Estabilidade

A empresa apresentou dados de estudo de estabilidade de longa duração (+2°C e +8°C) de até 6 meses. Todos os resultados estavam de acordo com as especificações do fabricante. Portanto, ficou estabelecido o prazo de validade de 6 meses para o granel da substância ativa. A empresa se comprometeu a dar andamento aos estudos de estabilidade e encaminhar os resultados dos próximos tempos de análise.

1.3 Produto Terminado

O produto terminado é uma suspensão aquosa opalescente que pode formar precipitado, podendo ser homogeneizada por agitação. Não podem ser encontrados grumos ao sacudir. A dosagem é de 0,5 mL/ dose contendo 600SU (unidade *in-house*) do antígeno SARS-CoV-2.

1.3.1 Desenvolvimento Farmacêutico

O desenvolvimento da vacina adsorvida covid-19 (inativada) incluiu o desenvolvimento do processo de formulação do granel final da vacina e os estudos conduzidos para determinar as condições do adjuvante de alumínio e soluções.

A vacina adsorvida covid-19 (inativada) foi desenvolvida para ser envasada em frascos e seringas preenchidas. Os materiais de embalagem primária são fornecidos por fornecedores qualificados.

O desenvolvimento do processo de fabricação foi baseado na experiência de desenvolvimento de outras vacinas pela Sinovac LifeSciences Co. Ltd., utilizando a mesma plataforma de fabricação já dominada pela empresa.

Com base em um processo de formulação inicial para adsorver o antígeno (no granel) com hidróxido de alumínio (adjuvante) para formular a vacina, foram conduzidos estudos adicionais para desenhar os detalhes do processo de formulação. Após estes estudos, ocorreu o aumento da escala de produção, da escala piloto para escala comercial, acompanhados de estudos de comparabilidade em relação à formulação e ao processo de envase e à qualidade do produto. Os resultados destes estudos não indicaram diferenças significativas na qualidade do produto terminado entre a escala piloto e o processo comercial.

1.3.2 Fabricação

A Sinovac LifeSciences Co. Ltd. foi a empresa responsável pela fabricação da substância ativa, do produto a granel, do produto terminado e do armazenamento do banco de células, bem como a realização de testes de controle de qualidade para liberação destes produtos, além de realização de estudos de estabilidade, controles em processo e controle de qualidade de excipientes, adjuvantes e embalagem dos lotes do uso emergencial. O fabricante forneceu uma descrição do processo de fabricação, contemplando os controles em processo realizados, a definição das etapas críticas do processo, os equipamentos e insumos utilizados na produção da vacina.

O processo de fabricação da vacina adsorvida covid-19 (inativada), produto terminado, consiste em 3 etapas, incluindo a preparação do adjuvante de alumínio, formulação do granel final e envase.

A empresa apresentou informações sobre o controle das etapas críticas e intermediárias de processo, bem como a documentação de validação/avaliação do processo.

A planta da Sinovac LifeSciences Co. Ltd., na China, onde ocorreu a fabricação da vacina, é certificada para as Boas Práticas de Fabricação pela Anvisa, por meio da Resolução -

RE n° 5.299, de 21/12/2020 (produtos estéreis: suspensões parenterais de pequeno volume com preparação asséptica) e da.

1.3.3 Adjuvante

A empresa utiliza como adjuvante o hidróxido de alumínio. A matéria-prima é adquirida de fornecedor qualificado e o adjuvante de alumínio é preparado pela Sinovac LifeSciences Co. Ltd. A empresa faz todas as análises de controle de qualidade neste insumo. Foi apresentado o certificado de análise com todos os resultados satisfatórios.

A empresa apresentou também a validação do processo de fabricação do adjuvante alumínio, bem como os atributos de qualidade e critérios de aceitação.

1.3.4 Controle de Qualidade

A empresa apresentou as especificações definidas para o controle de qualidade do produto terminado. As especificações e métodos de controle de qualidade foram baseados na Farmacopeia Chinesa ou desenvolvidos *in-house*. Alguns testes são equivalentes à Farmacopeia Europeia, sendo que os demais a empresa deverá implementar o teste referenciado pela Farmacopeia Europeia ou por outro compêndio oficial reconhecido pela Anvisa.

Para o controle de qualidade do produto a granel são realizados os testes de esterilidade, taxa de adsorção de antígeno, pH, conteúdo de alumínio e potência.

Para o controle da qualidade da vacina são realizados os testes de identificação, aspecto, volume extraível, pH, conteúdo de alumínio, osmolalidade, conteúdo de antígeno pós-dissociação, esterilidade, toxicidade inespecífica, endotoxinas bacterianas.

Foi solicitada a revisão das especificações de determinados testes de controle de qualidade para a liberação de lotes do produto terminado, o que a empresa Sinovac LifeSciences Co. Ltd. se comprometeu a fazer quando da fabricação de mais lotes e obtenção de maior experiência com a sua fabricação. No entanto, os resultados obtidos estavam semelhantes àqueles de lotes utilizados nos estudos clínicos da vacina, o que foi considerado aceitável.

A empresa apresentou a validação dos métodos analíticos, bem como a justificativa para a determinação dos métodos analíticos e especificações. Algumas validações não atenderam aos critérios definidos na RDC n° 166/2017, para estes casos a Sinovac LifeSciences Co. Ltd. se comprometeu a fazer as reavaliações e apresentar os documentos à Anvisa até março de 2021.

Foram apresentados os certificados de análise contemplando os resultados das análises dos lotes em escala piloto e comercial para o produto terminado, utilizando os métodos analíticos estabelecidos. Todos os resultados encontrados cumpriram com as especificações estabelecidas pela empresa.

1.3.5 Caracterização de impurezas

Foram realizados estudos para verificar a presença de produtos de degradação, derivados da degradação da substância ativa, tanto no produto a granel como no produto terminado. Nenhum produto de degradação de proteína é gerado na vacina adsorvida covid-19 (inativada).

1.3.6 Embalagem

A embalagem primária consiste em frascos-ampolas de vidro de borossilicato neutro de 2,0 mL e de rolha de borracha butílico halogenada.

1.3.7 Estabilidade

A empresa apresentou dados de estudo de estabilidade de longa duração (+2°C e +8°C) de até 6 meses. Todos os resultados estavam de acordo com as especificações.

Considerando o uso emergencial deste produto, foi aprovada a extrapolação dos dados de 6 meses apresentados pela empresa quando o produto foi armazenado entre +2°C e +8°C. Desta forma, o prazo de validade considerado para o uso emergencial é de 12 meses, armazenado a +2°C e +8°C. A empresa se comprometeu a enviar dados atualizados para a Anvisa e informar qualquer problema que possa ser encontrado na estabilidade.

2 ASPECTOS DE EFICÁCIA E SEGURANÇA

2.1 Aspectos não clínicos

Os estudos não clínicos da vacina adsorvida covid-19 (inativada) incluíram estudo de imunogenicidade e estudos de prova de conceito (imunização de macacos seguida por desafio viral) para determinar a possível dosagem e intervalo de dose da vacina para a aplicação nos estudos clínicos e como evidência preliminar de eficácia.

A avaliação geral de segurança, incluindo toxicidade de dose única, toxicidade de dose repetida, anafilaxia sistêmica ativa, tolerância local e estudos de toxicidade reprodutiva, foi considerada suficiente e mostrou resultados aceitáveis.

A imunogenicidade da vacina foi estudada nos modelos animais de camundongos, demonstrando que a vacina induz uma resposta imunogênica nos animais avaliados.

2.2 Aspectos clínicos

2.2.1 Introdução

Os dados clínicos para dar suporte à conclusão sobre a eficácia, segurança e imunogenicidade para a solicitação de autorização de uso emergencial para a vacina adsorvida covid-19 (inativada) na prevenção de Covid-19 foram provenientes da análise de 3 estudos do programa de desenvolvimento clínico. Esses 3 estudos, dois estudos fase 1/2 e um estudo fase 3, são estudos randomizados, controlados e cegos em andamento, realizados em 2 países, China e Brasil.

Estudos fase 1/2:

Estudos PRO-nCOV-1001 (1.2) e PRO-nCOV-1002 (1.3) conduzidos na China.

Estudo fase 3:

Estudo COV-02-IB conduzido no Brasil.

Os dados pivotais preliminares para dar suporte para as conclusões sobre a eficácia, imunogenicidade e segurança da vacina adsorvida covid-19 (inativada) foram provenientes do estudo fase 3 (COV-02-IB) conduzido no Brasil.

2.2.2 Eficácia clínica

Os dados de eficácia foram obtidos do estudo de fase 3, COV-02-IB.

O estudo de fase 3, COV-02-IB, conduzido no Brasil, é um estudo duplo-cego, randomizado, controlado com placebo para avaliação da eficácia contra a doença Covid-19 e da segurança da vacina adsorvida covid-19 (inativada) produzida pela empresa Sinovac LifeSciences Co. Ltd., conduzido com população de profissionais da saúde.

A data de início do estudo foi 21 de julho de 2020 e o estudo está em andamento. A data de corte de dados para a análise preliminar referente aos resultados apresentados para autorização de uso emergencial foi 17 de dezembro de 2020.

2.2.2.1 Metodologia

O objetivo primário do estudo foi avaliar a eficácia de duas doses da vacina adsorvida covid-19 (inativada) produzida pela Sinovac LifeSciences Co. Ltd. em indivíduos sintomáticos com 18 anos de idade ou mais que trabalham como profissionais de saúde realizando atendimento em contato direto com pessoas com quadros possíveis ou confirmados de Covid-19. Os casos foram considerados na análise primária mediante confirmação virológica de Covid-19 e desde que reportados duas semanas após a segunda vacinação. Outro objetivo primário foi descrever a ocorrência de reações adversas associadas com a administração da vacina.

Outros objetivos relacionados à avaliação da eficácia incluíram avaliação de eficácia de pelo menos uma dose da vacina, de duas doses da vacina em indivíduos com exposição prévia ao SARS-CoV-2, de eficácia relacionada às infecções reincidentes assintomáticas e sintomáticas por SARS-CoV-2, e de eficácia em infecções assintomáticas e sintomáticas por SARS-CoV-2 e em casos graves de Covid-19.

A avaliação da imunogenicidade também estava prevista no estudo, com avaliação do nível de anticorpos (de ligação e neutralizantes) induzidos pela vacina, avaliação de imunidade celular, proposição de um possível correlato de proteção e caracterização da resposta imune até um ano do estudo em um subgrupo de participantes, além de descrição da resposta imune em participantes com infecção prévia por SARS-CoV-2.

O tamanho de amostra definido no estudo foi de 13.060 participantes, com 6.530 no grupo vacinal e 6.530 no grupo da vacina, com até 11.800 adultos de 18 a 59 anos e 1.260 idosos de 60 anos ou mais.

O critério para determinar que a eficácia vacinal é satisfatória foi uma proteção de, ao menos, 50% contra a Covid-19 virologicamente confirmada, conforme critério proposto pela Organização Mundial da Saúde.

2.2.2.2 Resultados de eficácia

De acordo com a base de dados fornecida com os dados do estudo foi verificado que 12.123 voluntários foram randomizados até a data de corte da base de dados de 17 de dezembro de 2020.

A análise primária de eficácia foi baseada na população por protocolo (PP), ou seja, aqueles que preencheram os critérios de inclusão e exclusão e não tiveram maiores violações de protocolo.

O relatório apresentado informou um total de 9.242 voluntários, sendo 4.653 no grupo vacinal e 4.589 no grupo placebo para a população por protocolo. Um resumo da quantidade de voluntários considerando a faixa etária consta na Tabela 2.2.2.2-1.

Tabela 2.2.2.2-1. Quantidade de voluntários na população Per protocolo por faixa etária.

	Grupo Vacinal	Grupo Placebo	Total
Adultos com idade de 18 a 59 anos	4.460	4.401	8.861
Idosos com 60 anos ou mais	186	176	362
sem informação da idade	7	12	19
Total	4.653	4.589	9.242

2.2.2.2.1 Características da população analisada

O estudo apresentou desbalanceamento para a covariável sexo (35,3% homens e 64,7% mulheres). Entre os idosos, esse percentual se inverteu, no entanto, esses valores só foram reportados para a população ITT.

A média de idade dos participantes do estudo na população PP ficou em 38,5 anos. Este resultado foi semelhante entre os dois braços do estudo quando avaliados separadamente. A média de idade na estratificação para a população de 18 a 59 ficou em 37,4 anos. Na população de idosos a partir dos 60 anos, a idade média ficou em 65,3 anos.

Não foram fornecidos dados sobre a distribuição dos participantes de acordo com raça, etnia e presença ou não de comorbidades.

2.2.2.2.2 Eficácia primária

O resultado global para eficácia primária foi de 50,39% com intervalo de confiança (IC) de 95 % de 35,26% - 61,98%, considerando casos confirmados virologicamente de Covid-19 que ocorreram no período, com início duas semanas após a segunda vacinação com escore maior ou igual 2, ou seja, pacientes sintomáticos de todas as gravidades (Tabela 2.2.2.2.2-2).

Tabela 2.2.2.2.2-2. Eficácia vacinal em 9.242 profissionais de saúde em contato direto com pacientes com Covid-19.

Grupo de análise	Vacina n = 4653 Pessoas- tempo (100s de anos): 7,24		Placebo n = 4589 Pessoas- tempo (100s de anos): 7,06		Eficácia vacinal (IC95)	P
	Casos	Incidência	Casos	Incidência		
Todos os casos sintomáticos de COVID-19 (Score 2 ou superior)	85	11,74 (9,38 – 14,52)	167	23,64 (20,19 – 27,51)	50,39% (35,26 – 61,98)	0,0049*

2.2.2.2.3 Avaliação de eficácia por gravidade da Covid-19

Os casos de Covid-19 ocorridos nos grupos vacinado e placebo, quando agrupados em escores de acordo com a escala de gravidade definida pela OMS, são apresentados na Tabela 2.2.2.2.3-1.

Tabela 2.2.2.2.3-1. Incidência de Covid-19 em profissionais de saúde em 9.242 profissionais de saúde em contato direto com pacientes com Covid-19, de acordo com a escala de gravidade definida pela OMS.

Escala de Gravidade	Vacinados	Placebo	Total
Leve (escores 2 e 3)	85	160	245
Moderada (escores 4 e 5)	0	6	6
Grave (escores 6)	0	1	1
Óbitos	0	0	0

A maioria dos casos de Covid-19 diagnosticados durante este estudo foi de gravidade leve, de graus 2 ou 3, sem necessidade de internação hospitalar.

Os casos moderados e graves foram raros ou muito raros no grupo placebo e na população PP de análise do estudo.

Apenas 6 participantes da população de análise PP precisaram de hospitalização e nenhum participante do estudo precisou de terapia de oxigênio ou intubação.

Houve 3 casos de pacientes (1 no grupo vacinado e 2 no grupo placebo) de grau 4, ou seja, paciente hospitalizado sem necessidade de oxigênio suplementar.

Quatro participantes do grupo placebo versus nenhum no grupo vacinado foram classificados no grupo 5, com necessidade de suplementação de oxigênio por cânula ou máscara.

Apenas um paciente do estudo, do grupo placebo necessitou de oxigenioterapia por ventilação não invasiva ou de alto fluxo. Não houve caso com severidade superior a 6, nenhum paciente necessitou ser intubado ou foi a óbito.

Devido ao baixo número de casos, os dados são insuficientes para estabelecer qualquer conclusão ou para mostrar uma tendência de eficácia contra as formas moderadas e graves da doença Covid-19.

2.2.2.2.4 Avaliação de eficácia por faixa etária

Dados sobre a incidência de casos de Covid-19 por faixa etária foram apresentados conforme a Tabela 2.2.2.2.4-1 abaixo.

Tabela 2.2.2.2.4-1. Incidência de Covid-19 em profissionais de saúde em contato direto com pacientes Covid-19 por faixa etária.

	Vacina 18-59 anos	Placebo 18-59 anos	Vacina 60 anos ou mais	Placebo 60 anos ou mais
N	4460	4401	186	176
Casos	83	164	2	3
Pessoas- tempo (100s de anos)	7,06	6,88	0,17	0,16
Incidência total (IC95)	11,76 (9,37 – 14,58)	23,82 (20,31 – 27,76)	11,94 (1,45 – 43,13)	18,61 (3,84 – 54,38)
Incidência (IC95) Score 3 ou superior	0,99 (0,40 – 2,04)	4,36 (2,94 – 6,22)	0	15,54 (0,89 – 86,60)
Incidência (IC95) Score 4 ou superior	0	0,87 (0,32 – 1,90)	0	6,20 (0,16 – 34,56)

Não foram apresentadas análises de eficácia por faixa etária.

2.2.2.2.5 Avaliação de eficácia de acordo com exposição prévia ao SARS-CoV-2

A exposição prévia ao SARS-CoV-2 para os participantes do estudo deveria ser comprovada por teste anterior ou no dia da primeira vacinação por detecção de ácido nucleico do SARS-CoV-2 em amostra clínica ou por teste positivo de anticorpos contra SARS-CoV-2 no dia da primeira vacinação.

Os resultados dessa análise, porém, não foram considerados adequados para refletir a exposição prévia ao SARS-CoV-2 dos participantes, uma vez que não foram apresentados dados que permitissem saber quais testes foram realizados previamente nem para quais indivíduos de qual braço o dado estaria disponível. Deve-se considerar ainda que os testes para detecção de ácido nucleico do SARS-CoV-2 apresentados poderiam ser negativos mesmo em pacientes que tivessem se infectado anteriormente ao estudo, devido ao período de coleta de amostra clínica para o teste.

Dessa forma, os dados apresentados de eficácia e segurança referentes à exposição prévia por SarsCov-2 não foram considerados verdadeiramente relacionados à infecção prévia.

Portanto, nenhuma conclusão de eficácia em indivíduos soropositivos e soronegativos pôde ser estabelecida.

2.2.2.2.6 Eficácia em população com comorbidades

Não foi apresentada análise de eficácia em subgrupos da população com comorbidades nem foram apresentados dados que permitissem uma análise independente pela Anvisa.

2.2.3 Resultados de Imunogenicidade

2.2.3.1 Resultados de Imunogenicidade dos estudos fase 1/2

Estudo PRO-nCOV-1001 (1.2) - Adultos com idade entre 18 e 59 anos.

Na fase 2 desse estudo com pacientes de 18 a 59 anos, 600 participantes foram inscritos, divididos em 300 indivíduos em cada esquema de vacinação.

Os resultados sumarizados referentes a dose (600SU/dose) e processo de fabricação de uso comercial que foram aprovados são descritos em seguida.

A taxa de soroconversão e a taxa de soropositividade de anticorpos neutralizantes em cada grupo foram calculadas. A soroconversão de anticorpos foi definida como uma mudança de soronegativo ao início do estudo para soropositivo ou um aumento de quatro vezes no título se o participante fosse soropositivo ao início do estudo. O ponto de corte positivo para anticorpos neutralizantes para SARS-CoV-2 foi de 1/8.

As taxas de soroconversão e a média geométrica dos títulos (GMT) de anticorpos neutralizantes para SARS-CoV-2 nas coortes com esquema de intervalo de 14 dias entre as doses, foram:

- A taxa de soroconversão foi de 92% (109/118 participantes) no grupo de dose média versus 3% (2/60 participantes) no grupo placebo. A GMT foi de 27,6 (IC 95% 22,7–33,5) versus 2,3 (IC 95% 2,0–2,5) nos grupos de dose média e placebo, respectivamente, em 14 dias após a segunda dose;
- A taxa de soroconversão foi de 94% (11/118) no grupo de dose média vs 0% no grupo placebo. A GMT foi de 23,8 (IC 95% 20,5–27,7) no grupo vacinado aos 28 dias após a segunda dose.

As taxas de soroconversão e a média geométrica dos títulos de anticorpos neutralizantes para SARS-CoV-2 nas coortes com esquema de intervalo de 28 dias entre as doses foram:

- A taxa de soroconversão foi de 97% (114/117) no grupo de dose média versus 0% no grupo placebo. A GMT foi de 44,1 (IC 95% 37,2–52,2) no grupo vacinado aos 28 dias após a segunda dose. O aumento médio geométrico (GMI) foi de 22,0 no grupo de dose média.

Em análises *post-hoc*, os títulos de anticorpos neutralizantes após a segunda dose da vacina foram menores do que aqueles detectados em 117 pacientes convalescentes assintomáticos que tiveram Covid-19 anteriormente (GMT 163,7 [95% CI 128, 5–208, 6]).

Estudo PRO-nCOV-1002 (1.3) - Idosos com idade a partir dos 60 anos

Nesse estudo, cada indivíduo elegível recebeu uma dose única de 0,5 ml da vacina do estudo ou placebo com esquema de vacinação de duas doses, com intervalos de doses de 28 dias. Os participantes do grupo vacinado receberam a vacina em 3 diferentes concentrações de doses, incluindo a dose média de 600 SU/0,5ml, que corresponde à dose avaliada no estudo de fase 3 para determinação de eficácia e segurança.

Os resultados de imunogenicidade sumarizados, referentes à dose e processo de fabricação de uso comercial aprovados para uso emergencial, são descritos em seguida.

Foram avaliados 100 participantes que receberam a vacina na dosagem média de 600 SU/0,5ml e 50 participantes no grupo de placebo.

A taxa de soroconversão e a taxa de soropositividade de anticorpos neutralizantes em cada grupo foram calculadas.

Vinte e oito dias após a segunda vacinação, a taxa de soroconversão ($\geq 1:8$) no grupo de vacinados e placebo foi de 97,96% e 0,00%, respectivamente.

A GMT de anticorpos neutralizantes no grupo de vacinados e grupo placebo foi de 42,2, e 2,1, respectivamente, 28 dias após a segunda vacinação. O GMI no grupo de vacinados e grupo placebo de anticorpos neutralizantes foi de 20,9 e 1,0, respectivamente, 28 dias após a segunda vacinação.

2.2.3.2 Resultados de Imunogenicidade do estudo fase 3.

Não foram apresentados os resultados da avaliação de imunogenicidade para o estudo fase 3 por braço do estudo, com identificação dos participantes de cada braço. Além disso, os testes utilizados não foram identificados nem apresentada a sua validação para uso em estudo clínico, em desacordo com o estabelecido no protocolo aprovado pela Anvisa para esse estudo de fase 3.

2.2.4 Avaliação de Segurança

2.2.4.1 Resultados de segurança dos estudos fase 1/2

2.2.4.1.1 Adultos – 18 a 59 anos

Na Fase 1, a incidência geral de reações adversas foi de 29% (7/24 participantes) no grupo de dose média (600 SU), 38% (9/24) no grupo de dose alta (1.200 SU) e 8% (2/24) no grupo placebo na coorte de vacinação com intervalos de 0 e 14 dias; e 13% (3/24) no grupo de dose média, 17% (4/24) no grupo de dose alta e 13% (3/23) no grupo placebo na coorte de vacinação com intervalos de dias 0 e 28 dias, sem diferença significativa observada entre os três grupos para ambos os esquemas de vacinação. O sintoma mais comum foi dor no local da injeção, que foi relatada por quatro (17%) participantes no grupo dose média, cinco (21%) no grupo de dose alta e um (4%) no grupo placebo na coorte de vacinação com intervalos de 0 e 14 dias e três (13%) no grupo de dose média, três (13%) no grupo de dose alta e três (13%) no grupo placebo na coorte de vacinação com intervalos de 0 e 28 dias. A maioria das reações adversas foram leves (grau 1) em gravidade e os participantes se recuperaram em 48 horas. Apenas um caso de hipersensibilidade aguda com manifestação de urticária 48 h após a primeira dose do medicamento do estudo foi relatado no grupo de dose alta (4%) na coorte de vacinação com intervalos de 0 e 14 dias, que foi classificada como grave e possivelmente relacionada à vacinação. O participante recebeu clorfenamina e dexametasona e se

recuperou em 3 dias, e nenhuma reação semelhante foi observada após a segunda dose da vacina. Houve um outro caso de hipersensibilidade aguda, classificado como de grau 1 após a primeira dose da vacina de dose média, na coorte de intervalo 0-28 dias. Nenhum evento adverso grave relacionado à vacina foi observado dentro de 28 dias após a vacinação. Nenhum aumento significativo de fatores inflamatórios no soro foi detectado no dia 7 após cada dose. Os resultados do estudo mostram que as doses média e alta da vacina são seguras para adultos. Além disso, a vacina de dose média é mais segura do que a vacina de dose alta.

No estudo de fase II, a incidência geral de reações adversas foi de 33% (40/120) no grupo de dose média (600 SU), 35% (42/120) no grupo de dose alta (1200 SU) e 22% (13/60) no grupo placebo, para as coortes de vacinação com esquema de intervalo de doses de 0 e 14 dias e de 19% (23/120) no grupo de dose baixa, 19% (23/120) no grupo de dose alta e 18% (11/60) no grupo placebo, nas coortes de vacinação com esquema de intervalo de doses de 0 e 28 dias, sem diferença significativa entre os três grupos para ambos os esquemas. No entanto, o valor p de comparação entre os três grupos foi significativo para a incidência de quaisquer sintomas no local da aplicação da injeção ($p = 0,02$) e dor no local da injeção ($p = 0,04$). O sintoma mais comum foi a dor no local da injeção, que ocorreu em 21% dos participantes no grupo de dose média, em 26% no grupo de dose alta e 10% no grupo placebo para as coortes de vacinação com esquema de intervalo de doses de 0 e 14 dias, e 10% no grupo de dose média, 11% no grupo de dose alta e seis 10% no grupo placebo para as coortes de vacinação com esquema de intervalo de doses de 0 e 28 dias. A maioria das reações adversas foi leve (grau 1) em gravidade e os participantes se recuperaram em 48 horas. Nenhum evento adverso grave relacionado à vacina foi observado dentro de 28 dias após a segunda dose da vacina.

2.2.4.1.2 Idosos - \geq 60 anos

Em relação aos desfechos de segurança, na Fase I e II do estudo em indivíduos com idade igual ou superior a 60 anos, as características demográficas de linha de base dos participantes na população de segurança no momento da inscrição foram semelhantes entre os grupos de tratamento em termos de sexo, nacionalidade e idade média.

Os dados de segurança foram apresentados de forma resumida pela empresa requerente e estão descritos em seguida.

No estudo com pacientes com idade igual ou superior a 60 anos, os resultados combinados da Fase I e da Fase II mostraram que as taxas de incidência de reações adversas no grupo de baixa dosagem (300 SU), grupo de média dosagem (600 SU), grupo de alta dosagem (1200SU) e grupo placebo foram de 20,0%, 20,0%, 21,0% e 20,6%, respectivamente. Não houve diferença significativa entre os quatro grupos nas reações adversas gerais. Todas as reações adversas foram leves a moderadas, nenhuma reação adversa foi de Grau 3. A maioria das reações adversas ocorreu dentro de 7 dias após a vacinação. A incidência de reações adversas após a primeira e a segunda doses foi semelhante no grupo de dosagem baixa e no grupo de dosagem alta, enquanto a incidência de reações adversas após a primeira dose foi ligeiramente superior à da segunda dose, nos grupos de dosagem média e no grupo placebo. As incidências de reações adversas notificadas com mais frequência

por termo de preferência foram dor no local de vacinação no grupo de baixa dosagem (300 SU), grupo de média dosagem (600 SU), grupo de alta dosagem (1200SU) e grupo placebo foram, respectivamente, de 11,0%, 11,2%, 8,9% e 4,1%. Todas as outras reações adversas por termo preferido foram relatadas em menos de 5,0%. A cefaleia e erupção mucocutânea no grupo de alta dosagem foram ligeiramente maiores do que nos outros três grupos, e a hipoestesia no grupo placebo foi ligeiramente maior do que nos outros grupos. Não houve diferença significativa na incidência de outras reações adversas categorizadas pelo termo de preferência.

Um total de 7 indivíduos experimentaram 8 episódios de eventos adversos graves, as taxas de incidência de reações adversas graves no grupo de baixa dosagem, grupo de dosagem média, grupo de alta dosagem e grupo de placebo foram 4,0%, 0,8%, 1,6% e 0,0%, respectivamente, e todos foram avaliados como não relacionados à vacinação pelos investigadores. Os resultados do estudo mostram que a vacina de dose baixa (300 SU), média (600 SU) e alta dose (1200 SU) é segura para os idosos. Além disso, as vacinas de dose baixa e média são mais seguras do que a vacina de dose alta.

2.2.4.2 Resultados de segurança do Estudo Fase 3

A análise de segurança preliminar do estudo clínico fase III incluiu 4.842 participantes que receberam a vacina e 4.822 que receberam o placebo. Os participantes são adultos (18-59 anos) e idosos (com mais de 60 anos) que receberam o esquema completo.

2.2.4.2.1 Adultos - 18 a 59 anos

A reação adversa solicitada local mais frequente após a primeira dose da vacina foi dor no local da administração (39,6%). As reações adversas solicitadas sistêmicas mais frequentes foram Náusea (5,1%), Dor de cabeça (24,2%), Fadiga (10,2%) e Mialgia (7,3%).

As reações alérgicas foram observadas após a primeira dose da vacina em 0,3% dos participantes que estavam no grupo de vacinados e 0,2% dos que estavam no grupo placebo. Entre os vacinados 0,2% apresentou reação alérgica grau 1 e 0,2% grau 2. Entre os que receberam placebo 0,2% apresentou reação alérgica grau 1 e 0,1% grau 2.

A reação adversa solicitada local mais frequente após a segunda dose da vacina em adultos (18 a 59 anos) foi dor no local da administração (42,1%). As reações adversas solicitadas sistêmicas mais frequentes na segunda dose no grupo de adultos vacinados foi dor de cabeça (16,6%) e fadiga (5,4%).

2.2.4.2.2 Idosos - ≥ 60 anos

A reação adversa solicitada local mais frequente após a primeira dose da vacina no grupo de idosos (igual ou acima de 60 anos) foi dor no local da administração (17%). A reação adversa solicitada sistêmica mais frequente foi dor de cabeça (9,5%).

Não foram observadas reações alérgicas após a primeira dose da vacina no grupo de idosos.

A reação adversa solicitada local mais frequente após a segunda dose da vacina foi dor no local da administração (27,8%). As reações adversas solicitadas sistêmicas mais

frequentes na segunda dose no grupo de idosos foram Dor de cabeça (9,1%), Fadiga (6,7%) e Mialgia (6,2%).

Reação alérgica de grau 1 após a segunda dose da vacina em idosos foi observada em 0,5% dos participantes vacinados.

Reações adversas até 7 dias após a primeira dose da vacina em Adultos (18 a 59 anos)

A descrição da frequência de ocorrência das reações adversas solicitadas e não solicitadas, locais e sistêmicas após 7 dias da primeira e da segunda dose da vacina em adultos de 18-59 anos do estudo fase III (COV-02-IB) com a vacina adsorvida covid-19 (inativada) estão sumarizadas abaixo.

A reação adversa solicitada local mais frequente foi dor no local da administração (39,6%).

As reações adversas solicitadas sistêmicas mais frequentes nesse grupo foram náusea (5,1%), dor de cabeça (24,2%), fadiga (10,2%) e mialgia (7,3%).

Reações alérgicas foram observadas em 0,3% dos participantes que estavam no grupo de vacinados e 0,2% dos que estavam no grupo placebo. Dados sumarizados sobre reações adversas solicitadas locais e sistêmicas e reações adversas não solicitadas, até 7 dias após a primeira dose da vacina em Adultos (18 a 59 anos) são apresentados nas tabelas seguintes.

a. Reações Adversas solicitadas gerais

Parâmetro		Intensidade	Vacina (N=5738)	Placebo (N=5731)
Porcentagem de participantes com pelo menos uma reação adversa solicitada				
	Alguma Reação Adversa solicitada		54.9%	45.0%
		Grau 4	0.0%	0.0%
		Grau 3	0.8%	0.6%
		Grau 2	11.4%	11.7%
		Grau 1	42.6%	32.7%

b. Reações Adversas solicitadas locais

Parâmetro		Intensidade	Vacina (N=5738)	Placebo (N=5731)
Porcentagem de participantes com pelo menos uma reação adversa solicitada local				
	Alguma Reação Adversa solicitada local		40.7%	22.0%
		Grau 4	0.0%	0.0%
		Grau 3	0.0%	0.0%
		Grau 2	2.0%	0.7%
		Grau 1	38.6%	21.2%

c. Reação adversa solicitada local mais frequente (dor no local da administração)

Parâmetro		Intensidade	Vacina (N=5738)	Placebo (N=5731)
Porcentagem de participantes com pelo menos uma reação adversa solicitada local				
	Dor		39.6%	20.6%
		Grau 4	0.0%	0.0%
		Grau 3	0.0%	0.0%
		Grau 2	1.8%	0.6%
		Grau 1	37.7%	20.0%

d. Reações Adversas solicitadas sistêmicas

Parâmetro		Intensidade	Vacina (N=5738)	Placebo (N=5731)
Porcentagem de participantes com pelo menos uma reação adversa solicitada sistêmica				
	Alguma Reação Adversa solicitada sistêmica		35.6%	35.0%
		Grau 4	0.0%	0.0%
		Grau 3	0.8%	0.6%
		Grau 2	10.2%	11.3%
		Grau 1	24.5%	23.1%

e. Reações adversas solicitadas sistêmicas mais frequentes

Parâmetro		Intensidade	Vacina (N=5738)	Placebo (N=5731)
Porcentagem de participantes com pelo menos uma reação adversa solicitada sistêmica				
	Náusea		5.1%	5.7%
		Grau 4	0.0%	0.0%
		Grau 3	0.1%	0.1%
		Grau 2	0.8%	0.8%
		Grau 1	4.3%	4.7%
	Dor de cabeça		24.2%	24.6%
		Grau 4	0.0%	0.0%
		Grau 3	0.5%	0.4%
		Grau 2	7.0%	8.0%
		Grau 1	16.7%	16.1%
	Fadiga		10.2%	9.7%
		Grau 4	0.0%	0.0%
		Grau 3	0.1%	0.1%
		Grau 2	1.7%	2.1%
		Grau 1	8.3%	7.5%
	Mialgia		7.3%	6.5%
		Grau 4	0.0%	0.0%

f. Reações adversas não solicitadas até 7 dias após a primeira dose da vacina em Adultos (18-59 anos)

Parâmetro		Intensidade	Vacina (N=5738)	Placebo (N=5731)
Porcentagem de participantes com pelo menos uma reação adversa não solicitada				
	Alguma Reação Adversa não solicitada		14.0%	12.2%
		Grau 4	0.0%	0.0%
		Grau 3	0.1%	0.1%
		Grau 2	2.5%	2.1%
		Grau 1	11.3%	10.0%

2.2.4.2.3 Reações adversas 7 dias após a segunda dose da vacina em Adultos (18-59 anos)

A reação adversa solicitada local mais frequente foi dor no local da administração (42,1%).

As reações adversas solicitadas sistêmicas mais frequentes na segunda dose no grupo de adultos vacinados foram dor de cabeça (16,6%) e fadiga (5,4%).

Dados sumarizados sobre reações adversas solicitadas locais e sistêmicas e reações adversas não solicitadas, até 7 dias após a segunda dose da vacina em Adultos (18 a 59 anos) são apresentados nas tabelas seguintes.

a. Reações Adversas solicitadas gerais

Parâmetro		Intensidade	Vacina (N=4842)	Placebo (N=4822)
Porcentagem de participantes com pelo menos uma reação adversa solicitada				
	Alguma Reação Adversa solicitada		50.8%	33.4%
		Grau 4	0.0%	0.0%
		Grau 3	0.6%	0.7%
		Grau 2	9.6%	8.1%
		Grau 1	40.6%	24.6%

b. Reações Adversas solicitadas locais

Parâmetro		Intensidade	Vacina (N=4842)	Placebo (N=4822)
Porcentagem de participantes com pelo menos uma reação adversa solicitada local				
	Alguma Reação Adversa solicitada local		42.7%	18.7%
		Grau 4	0.0%	0.0%
		Grau 3	0.1%	0.0%
		Grau 2	3.1%	1.0%
		Grau 1	39.4%	17.7%

c. Reação adversa solicitada local mais frequente (dor no local da administração)

Parâmetro		Intensidade	Vacina (N=4842)	Placebo (N=4822)
Porcentagem de participantes com pelo menos uma reação adversa solicitada local				
	Dor		42.1%	17.7%
		Grau 4	0.0%	0.0%
		Grau 3	0.1%	0.0%
		Grau 2	2.7%	0.9%
		Grau 1	39.2%	16.9%

d. Reações Adversas solicitadas sistêmicas

Parâmetro		Intensidade	Vacina (N=4842)	Placebo (N=4822)
Porcentagem de participantes com pelo menos uma reação adversa solicitada sistêmica				
	Alguma Reação Adversa solicitada sistêmica		24.1%	23.1%
		Grau 4	0.0%	0.0%
		Grau 3	0.5%	0.7%
		Grau 2	7.4%	7.5%
		Grau 1	16.2%	14.9%

e. Reações adversas solicitadas sistêmicas mais frequentes

Parâmetro		Intensidade	Vacina (N=4842)	Placebo (N=4822)
Porcentagem de participantes com pelo menos uma reação adversa solicitada sistêmica				
	Dor de cabeça		16.6%	15.8%
		Grau 4	0.0%	0.0%
		Grau 3	0.3%	0.4%
		Grau 2	5.2%	5.1%
		Grau 1	11.1%	10.3%
	Fadiga		5.4%	6.0%
		Grau 4	0.0%	0.0%
		Grau 3	0.1%	0.1%
		Grau 2	1.0%	1.3%
		Grau 1	4.3%	4.5%

f. Reações adversas não solicitadas até 7 dias após a segunda da vacina em Adultos (18-59 anos)

Parâmetro		Intensidade	Vacina (N=4842)	Placebo (N=4822)
Porcentagem de participantes com pelo menos uma reação adversa não solicitada				
	Alguma Reação Adversa não solicitada		9.2%	7.4%
		Grau 4	0.0%	0.0%
		Grau 3	0.1%	0.1%
		Grau 2	1.8%	1.5%
		Grau 1	7.2%	5.7%

2.2.4.2.4 Reações adversas até 7 dias após a primeira dose da vacina Idosos ≥ 60 anos

A reação adversa solicitada local mais frequente após a primeira dose no grupo de idosos (acima de 60 anos) foi dor no local da administração (17%).

A reação adversa solicitada sistêmica mais frequente foi dor de cabeça (9,5%).

Não foram observadas reações alérgicas após a primeira dose da vacina no grupo de idosos.

a. Reações Adversas solicitadas gerais

Parâmetro		Intensidade	Vacina (N=294)	Placebo (N=300)
Porcentagem de participantes com pelo menos uma reação adversa solicitada				
	Alguma Reação Adversa solicitada		28.9%	23.0%
		Grau 4	0.0%	0.0%
		Grau 3	0.0%	0.0%
		Grau 2	2.4%	3.3%
		Grau 1	26.5%	19.7%

b. Reações Adversas solicitadas locais

Parâmetro		Intensidade	Vacina (N=294)	Placebo (N=300)
Porcentagem de participantes com pelo menos uma reação adversa solicitada local				
	Alguma Reação Adversa solicitada local		18.4%	10.0%
		Grau 4	0.0%	0.0%
		Grau 3	0.0%	0.0%
		Grau 2	0.3%	0.0%
		Grau 1	18.0%	10.0%

c. Reação adversa solicitada local mais frequente (dor no local da administração)

Parâmetro		Intensidade	Vacina (N=294)	Placebo (N=300)
Porcentagem de participantes com pelo menos uma reação adversa solicitada local				
	Dor		17.0%	7.7%
		Grau 4	0.0%	0.0%
		Grau 3	0.0%	0.0%
		Grau 2	0.3%	0.0%
		Grau 1	16.7%	7.7%

d. Reações Adversas solicitadas sistêmicas

Parâmetro		Intensidade	Vacina (N=294)	Placebo (N=300)
Porcentagem de participantes com pelo menos uma reação adversa solicitada sistêmica				
	Alguma Reação Adversa solicitada sistêmica		17.7%	18.7%
		Grau 4	0.0%	0.0%
		Grau 3	0.0%	0.0%
		Grau 2	2.0%	3.3%
		Grau 1	15.6%	15.3%

e. Reações adversas solicitadas sistêmicas mais frequentes

Parâmetro		Intensidade	Vacina (N=294)	Placebo (N=300)
Porcentagem de participantes com pelo menos uma reação adversa solicitada sistêmica				
	Dor de cabeça		9.5%	9.3%
		Grau 4	0.0%	0.0%
		Grau 3	0.0%	0.0%
		Grau 2	0.7%	1.7%
		Grau 1	8.8%	7.7%

f. Reações adversas não solicitadas até 7 dias após a primeira dose da vacina em Idosos (idade igual ou acima de 60 anos)

Parâmetro		Intensidade	Vacina (N=294)	Placebo (N=300)
Porcentagem de participantes com pelo menos uma reação adversa não solicitada				
	Alguma Reação Adversa não solicitada		10.9%	8.7%
		Grau 4	0.0%	0.0%
		Grau 3	0.0%	0.0%
		Grau 2	1.7%	2.0%
		Grau 1	9.2%	6.7%

2.2.4.2.5 Reações adversas até 7 dias após a segunda dose da vacina Idosos \geq 60 anos

A reação adversa solicitada local mais frequente após a segunda dose da vacina em Idosos foi dor no local da administração (27,8%).

As reações adversas solicitadas sistêmicas mais frequentes na segunda dose no grupo de idosos foram dor de cabeça (9,1%), Fadiga (6,7%) e mialgia (6,2%).

Reação alérgica de grau 1 foi observada em 0,5% dos participantes vacinados.

a. Reações Adversas solicitadas gerais

Parâmetro		Intensidade	Vacina (N=209)	Placebo (N=204)
Porcentagem de participantes com pelo menos uma reação adversa solicitada				
	Alguma Reação Adversa solicitada		36.4%	28.9%
		Grau 4	0.0%	0.0%
		Grau 3	0.0%	0.0%
		Grau 2	3.8%	5.9%
		Grau 1	32.5%	23.0%

b. Reações Adversas solicitadas locais

Parâmetro		Intensidade	Vacina (N=209)	Placebo (N=204)
Porcentagem de participantes com pelo menos uma reação adversa solicitada local				
	Alguma Reação Adversa solicitada local		28.7%	16.2%
		Grau 4	0.0%	0.0%
		Grau 3	0.0%	0.0%
		Grau 2	0.5%	1.0%
		Grau 1	28.2%	15.2%

c. Reação adversa solicitada local mais frequente (dor no local da administração)

Parâmetro		Intensidade	Vacina (N=209)	Placebo (N=204)
Porcentagem de participantes com pelo menos uma reação local solicitada local				
	Dor		27.8%	15.2%
		Grau 4	0.0%	0.0%
		Grau 3	0.0%	0.0%
		Grau 2	0.5%	1.0%
		Grau 1	27.3%	14.2%

d. Reações Adversas solicitadas sistêmicas

Parâmetro		Intensidade	Vacina (N=209)	Placebo (N=204)
Porcentagem de participantes com pelo menos uma reação adversa solicitada sistêmica				
	Alguma Reação Adversa solicitada sistêmica		21.1%	18.6%
		Grau 4	0.0%	0.0%
		Grau 3	0.0%	0.0%
		Grau 2	3.8%	4.9%
		Grau 1	17.2%	13.7%

e. Reações adversas solicitadas sistêmicas mais frequentes

Parâmetro		Intensidade	Vacina (N=209)	Placebo (N=204)
Porcentagem de participantes com pelo menos uma reação adversa solicitada sistêmica				
	Dor de cabeça		9.1%	13.7%
		Grau 4	0.0%	0.0%
		Grau 3	0.0%	0.0%
		Grau 2	1.0%	4.4%
		Grau 1	8.1%	9.3%
	Fadiga		6.7%	4.9%
		Grau 4	0.0%	0.0%
		Grau 3	0.0%	0.0%
		Grau 2	0.5%	0.0%
		Grau 1	6.2%	4.9%
	Mialgia		6.2%	3.9%
		Grau 4	0.0%	0.0%
		Grau 3	0.0%	0.0%
		Grau 2	1.0%	0.0%
		Grau 1	5.3%	3.9%

f. Reações adversas não solicitadas até 7 dias após a segunda dose da vacina em Idosos (igual ou acima de 60 anos)

Parâmetro		Intensidade	Vacina (N=209)	Placebo (N=204)
Porcentagem de participantes com pelo menos uma reação adversa não solicitada				
	Alguma Reação Adversa não solicitada		8.1%	7.4%
		Grau 4	0.0%	0.0%
		Grau 3	0.0%	0.0%
		Grau 2	0.0%	1.5%
		Grau 1	8.1%	5.9%

2.2.4.2.6 Eventos adversos graves (EAGs) e óbitos

Houve um óbito de um participante do grupo vacinal não relacionado à vacinação.

Durante todo o estudo foram reportados 32 EAGs no grupo tratado com a vacina e 34 no grupo placebo. Dos 66 EAGs, o evento adverso classificado conforme Classe de Sistema de Órgãos (SOC) com maior incidência no braço placebo do estudo foi Infecções e infestações sendo Covid-19 a principal causa. No grupo vacina, os casos foram equilibrados em diferentes SOCs sem uma predominância clara. Todos os casos foram classificados com “improvável” ou “não relacionado”.

2.2.4.2.7 Achados laboratoriais

Não foram apresentados resultados de avaliação laboratorial até a finalização da análise para uso emergencial.

2.2.4.3 Segurança em populações especiais

2.2.4.3.1 Perfil de segurança em indivíduos com imunodeficiência grave, doença subjacente grave e/ou não controlada

Não há informações, uma vez que este grupo foi excluído dos ensaios clínicos, portanto, ainda é necessário obter dados sobre a segurança e eficácia da vacina nessa população.

2.2.4.3.2 Perfil de segurança em mulheres grávidas e lactantes

Não existem dados sobre o uso em mulheres grávidas e lactantes uma vez que este grupo foi excluído dos ensaios clínicos, portanto, ainda é necessário obter dados sobre a segurança e eficácia da vacina nessa população.

2.2.4.4 Uso/intercambialidade com outras vacinas

O uso da vacina adsorvida covid-19 (inativada) com outras vacinas coadministradas não foi avaliado. Também não foi avaliado o uso de outras vacinas covid-19 em esquemas *mix-and-match*.

2.2.4.5 Exacerbação da doença associada à vacina

Exacerbação da doença associada à vacina, incluindo doença respiratória exacerbada associada à vacina, é um risco teórico relevante para todas as vacinas covid-19.

3 AVALIAÇÃO BENEFÍCIO-RISCO

A indicação pleiteada para a vacina adsorvida covid-19 (inativada) é a imunização ativa de adultos a partir dos 18 anos de idade para a prevenção de Covid-19. O esquema de vacinação pleiteado é de 2 doses de 0,5 mL com intervalo de 2-4 semanas entre elas.

Os dados clínicos fornecidos para dar suporte às conclusões de eficácia e segurança clínica foram obtidos no estudo pivotal de fase 3 conduzido no Brasil.

As conclusões sobre os benefícios clínicos demonstrados, os riscos e as incertezas quanto à eficácia e à segurança da vacina, considerando a totalidade da evidência clínica apresentada, são descritas em seguida.

3.1 Demonstração de eficácia

Os dados clínicos pivotais apresentados foram gerados no estudo COV-02-IB (estudo de fase 3).

O estudo clínico de fase 3 conduzido para a avaliação de eficácia incluiu profissionais da área da saúde que trabalham em áreas especializadas no tratamento de Covid-19 com idade igual ou superior a 18 anos. Essa população foi formada em sua maioria por pessoas

jovens com mediana de idade de 37 anos; a proporção de idosos com idade igual ou superior a 60 anos foi de 4,9%. Na população de idosos a partir dos 60 anos, a idade média foi de 65,3 anos.

A empresa informa que pelo menos 50% dos participantes teve um tempo de seguimento de pelo menos 2 meses após a segunda dose. Não foi informado qual foi o tempo de acompanhamento para a população de análise de eficácia e de segurança separadamente.

Até a data de corte de dados de 17 de dezembro de 2020, a análise de eficácia primária demonstrou proteção (eficácia) conferida pela vacina adsorvida covid-19 (inativada) contra Covid-19 de 50,39% (IC 35,26%, 61,98%) a partir de 15 dias após a segunda dose em participantes que receberam duas doses da vacina.

A maioria dos casos de Covid-19, confirmados na análise de eficácia, foi observada em participantes com idade entre 18 a 59 anos. Entre estes participantes ocorreram 252 casos de Covid-19, sendo 167 no braço placebo e 85 no braço que recebeu a vacina.

Entre os participantes com idade igual ou superior a 60 anos houve poucos casos de Covid-19 confirmados. Ocorreram 5 casos de Covid-19 entre estes participantes, 3 no braço placebo e 2 no braço que recebeu a vacina.

3.2 Perfil de segurança e riscos conhecidos

A análise de segurança preliminar do estudo clínico fase III foi realizada nos participantes que receberam o esquema completo com 2 doses da vacina. A vacina apresentou um perfil de segurança aceitável e foi bem tolerada tanto em indivíduos de 18 a 59 anos quanto em indivíduos a partir de 60 anos de idade.

3.3 Incertezas e riscos

3.3.1 Eficácia e perfil de segurança em longo prazo

Até o momento, os dados clínicos pivotais fornecidos são provenientes de análises preliminares do estudo clínico fase 3 COV-02-IB que ainda está em andamento. O tempo de seguimento mediano dos participantes foi de apenas 2 meses após a segunda dose da vacina.

Os dados gerados na análise interina do estudo clínico fase III fornece evidências, portanto, de apenas 2 meses para pelo menos metade da população do estudo para a eficácia e segurança definidas até o momento. A eficácia e segurança além desse período de acompanhamento não podem ser inferidas.

A não apresentação dos resultados previstos referentes à avaliação de imunogenicidade do estudo fase 3 aumenta o nível de incerteza, pois não foi possível avaliar o possível decaimento de anticorpos ao longo do tempo. Os resultados de imunogenicidade dos estudos fase 1/2, conduzidos apenas com a população chinesa, são limitados quanto ao tamanho amostral e ao período de avaliação pós-vacinação. O decaimento, ou não, da concentração de anticorpos ao longo do tempo após o esquema de vacinação, poderia motivar uma maior ou menor preocupação e investigação em relação à eficácia e

segurança em longo prazo. Especificamente quanto à segurança, a não apresentação de resultados de imunogenicidade é um fator de preocupação, pois a observação de decaimento de anticorpos nos indivíduos vacinados após determinado período poderia levar a uma preocupação maior quanto ao risco de desenvolvimento de doença exacerbada associada à vacina.

3.3.2 Perfil de imunogenicidade da vacina desconhecido e status sorológico de linha de base dos participantes desconhecido

Os resultados de imunogenicidade previstos do estudo fase 3, de acordo com o protocolo aprovado pela Anvisa, não foram apresentados durante a avaliação de uso emergencial.

Resultados dos testes demonstrando o status sorológico prévio dos participantes do estudo também não foram apresentados. A empresa apresentou resultados utilizando uma definição de exposição prévia ao SARs-COV-2 não adequada e que não reflete o status sorológico de base dos participantes.

Os resultados de imunogenicidade de fase 1/2 conduzidos apenas em população chinesa são limitados pelo tamanho amostral e pelo período muito curto de avaliação pós-vacinação, de no máximo de 28 dias, quando se considerada a vacina fabricada de acordo com o processo atual de fabricação. Além disso, diferenças entre as populações chinesa e brasileira podem impactar nos resultados de imunogenicidade observados nas duas populações, tornando os resultados dos estudos realizados na China não representativos para a população brasileira. Não foi apresentada discussão a esse respeito na documentação.

Não se conhece, portanto, qual a resposta imunogênica gerada pela vacina na população do estudo de fase 3 conduzido no Brasil e o perfil de imunogenicidade da vacina não pôde ser estabelecido.

3.3.3 Eficácia em população idosa (60 anos de idade ou mais)

Dos 4.653 participantes analisados no grupo vacinal, 186 tinham 60 anos de idade ou mais e dos 4.589 participantes no grupo placebo, os participantes de 60 anos ou mais eram 176. A quantidade de idosos com dados disponíveis no momento da análise do estudo fase 3 foi muito pequena, além de haver um número muito baixo de casos positivos para Covid-19 no estudo nessa faixa etária, com incidência semelhante entre os braços de estudo (3 no braço placebo versus 2 no braço vacinados), não sendo possível determinar a eficácia nessa população ou fazer qualquer inferência nesse sentido.

A não apresentação de dados de imunogenicidade do estudo de fase 3 tornou o entendimento sobre o perfil de eficácia e segurança da vacina na população de idosos ainda mais limitado. No estudo fase 1/2, os dados limitados mostraram que os títulos de anticorpos em idosos foram um pouco mais baixos do que os títulos em adultos jovens. Apenas o esquema de intervalos de doses de 28 dias foi avaliado em relação à indução e resposta imunogênica no estudo fase 1/2. É desconhecida, portanto, qual a resposta imunogênica gerada por esquemas vacinais com intervalos menores que 28 dias entre as doses na população de 60 anos de idade ou mais.

O impacto da senescência do sistema imune em idosos e sua relação com a imunogenicidade com essa vacina não pôde ser avaliado.

3.3.4 Eficácia relacionada ao intervalo de dose

O esquema de vacinação pleiteado pela empresa é de 2 doses de 0,5 mL com intervalo de 2 a 4 semanas entre elas.

O estudo de Fase 1/2 em adultos entre 18 a 59 anos foi conduzido com 2 intervalos distintos entre as doses, de 14 dias e de 28 dias. Este estudo teve como objetivo a análise da imunogenicidade e demonstrou que após duas doses de vacina, as respostas imunológicas induzidas pelo esquema de vacinação dos dias 0 e 28 foram maiores do que aquelas induzidas pelos esquemas de vacinação dos dias 0 e 14, independentemente da dose. Dessa forma, uma resposta de anticorpos mais robusta foi gerada e uma persistência mais longa pode ser esperada com o esquema de vacinação 0 e 28 dias do que com o esquema dos dias 0 e 14.

O estudo de Fase 1/2 em adultos acima de 60 anos foi conduzido apenas com o intervalo de 28 dias entre as doses.

Com base nos dados apresentados e em suas limitações, não foi possível concluir se a resposta à vacina em pessoas com mais de 60 anos pode ser prejudicada com o intervalo de 14 dias entre as doses. Uma vez que não foram apresentados dados de imunogenicidade do estudo fase 3, que seria uma ferramenta muito útil para medir a resposta dos idosos à vacinação, e uma vez que a vacina foi testada anteriormente neste grupo etário apenas com o intervalo de 28 dias, há alto grau de incerteza quanto ao intervalo de vacinação adequado para os idosos, somada à própria falta de evidência de eficácia na faixa etária acima de 60 anos.

Além disso, não foi possível concluir se um melhor resultado de eficácia pode ser relacionado a um intervalo maior entre as doses na população de adultos jovens (18-59 anos).

3.3.5 Eficácia relacionada a dose única

O estudo clínico fase 3 tem como um dos objetivos a avaliação da eficácia de pelo menos uma dose da Vacina adsorvida COVID-19 (inativada). Não foram apresentadas análises para determinar se alguma proteção foi induzida pela primeira dose da vacina.

3.3.6 Eficácia e segurança em indivíduos com e sem infecção prévia por SARS-CoV-2

Os dados clínicos apresentados permitem apenas a conclusão sobre a eficácia na população geral.

A avaliação de eficácia em indivíduos soronegativos não foi possível, pois não foram apresentados os resultados previstos no protocolo referentes à situação sorológica na linha de base dos participantes do estudo.

A eficácia da vacina em indivíduos soropositivos pode, potencialmente, ser maior do que em indivíduos soronegativos, o que significaria uma eficácia menor para os indivíduos sem infecção prévia por SARS-CoV-2 do que a eficácia global demonstrada no estudo.

3.3.7 Eficácia e segurança em indivíduos com comorbidades

Os dados clínicos apresentados não permitiram avaliação e conclusão sobre a eficácia em subgrupos da população com comorbidades, como diabetes, doença cardiovascular e obesidade.

As análises não foram realizadas e os dados necessários não foram apresentados em tempo hábil.

3.3.8 Eficácia para formas moderadas e graves da doença Covid-19

A maioria dos casos de Covid-19 diagnosticados durante o estudo de fase 3 foi de gravidade leve, de graus 2 ou 3, sem necessidade de internação hospitalar.

Os casos moderados e graves foram raros ou muito raros no grupo placebo e no grupo vacinal da população PP de análise do estudo.

Houve apenas 3 casos de participante (1 no grupo vacinado e 2 no grupo placebo) com doença de grau 4 (gravidade moderada), ou seja, indivíduo hospitalizado sem necessidade de oxigênio suplementar. Quatro participantes do grupo placebo versus nenhum no grupo vacinado foram classificados no grupo 5 (gravidade moderada), com necessidade de suplementação de oxigênio por cânula ou máscara.

Apenas um participante do estudo, que foi alocado para o grupo placebo, necessitou de oxigenioterapia por ventilação não invasiva ou de alto fluxo.

Não houve caso com gravidade superior a 6 no estudo, ou seja, nenhum participante necessitou ser intubado, necessitou de internação em CTI/UTI ou foi a óbito.

Os dados são insuficientes, portanto, para estabelecer qualquer conclusão sobre eficácia contra as formas moderadas e graves da doença Covid-19.

3.3.9 Eficácia e segurança em populações de crianças, adolescentes, gestantes e indivíduos imunossuprimidos

Não foram demonstradas a eficácia ou segurança para as populações de crianças, adolescentes, gestantes e indivíduos imunossuprimidos, visto que não foram incluídas na avaliação clínica.

3.3.10 Risco de doença agravada pela vacina

Existe um risco potencial de que títulos insuficientes de anticorpos neutralizantes possam desencadear doença intensificada associada à vacina. O número de indivíduos com Covid-19 grave e o tempo de seguimento no estudo de fase 3 (COV-02-IB) são muito limitados para avaliar o potencial de doença intensificada associada à vacina. Ainda, a ausência de dados robustos de imunogenicidade que deveriam ter sido gerados no estudo fase 3 representa uma preocupação adicional, já que não se conhece o perfil imunogênico da vacina e não foi avaliado o possível decaimento de anticorpos ao longo do tempo.

3.3.11 Validade interna do estudo e confiabilidade de resultados

Dados fundamentais para avaliar a validade interna do estudo não foram apresentados até a finalização da análise pela Anvisa, como por exemplo, detalhamento para cada braço do estudo sobre quantos participantes receberam a vacina com quais intervalos de dose, descrições de avaliação de participantes sintomáticos que foram considerados positivos e negativos, incluindo a avaliação de gravidade da doença e as janelas para coleta de amostra clínica e número de amostras clínicas coletadas para confirmação virológica de Covid-19. Ainda, não foram informados os dados sobre quantos pacientes sintomáticos foram detectados, e por quantas vezes durante o estudo, por centro e por braço placebo e vacinados. Estes dados são considerados necessários para uma análise mais aprofundada do estudo, portanto, sua ausência impacta em sua validade interna.

A não apresentação de análise e de dados sobre o balanceamento dos grupos do estudo quanto à quantidade de pacientes com e por tipo de comorbidade também limita as conclusões possíveis do estudo nessas populações.

Os esclarecimentos e dados adicionais foram solicitados à empresa durante o período de avaliação de uso emergencial, porém ainda não foram apresentados. Estes dados e esclarecimentos são importantes para estabelecer a validade interna do estudo, e para estabelecer um grau adequado de confiança nos resultados.

4 CONCLUSÕES

Considerando o contexto do uso emergencial, a documentação de qualidade apresentada foi considerada satisfatória, atendendo aos itens do Guia nº 42/2020 - Guia sobre os requisitos mínimos para submissão de solicitação de autorização temporária de uso emergencial, em caráter experimental, de vacinas Covid-19. Contudo, para o registro do produto em questão, outros documentos técnicos ainda deverão ser revisados e/ou elaborados para apresentação à Anvisa para posterior análise. Cabe ressaltar que novas exigências podem ser exaradas para permitir o registro desta vacina para o cumprimento pleno com a regulamentação sanitária vigente.

Com relação aos aspectos clínicos, foram apresentados dados clínicos pivotais gerais obtidos de um estudo clínico fase 3, que demonstram que, até data de corte de dados de 17 de dezembro de 2020 para a análise de eficácia, houve proteção conferida pela vacina adsorvida covid-19 (inativada) contra Covid-19, com eficácia de 50,39% (IC 35,26%, 61,98%) a partir de 15 dias após a segunda dose em participantes que receberam duas doses de vacina. Dessa forma, os resultados de eficácia atendem aos critérios de eficácia estabelecidos no Guia da Anvisa sobre os requisitos mínimos para submissão de solicitação de autorização temporária de uso emergencial, em caráter experimental, de vacinas Covid-19 e às diretrizes da OMS sobre o perfil alvo para vacinas Covid-19. A duração mínima média do seguimento estabelecida pelo guia da Anvisa, de pelo menos dois meses após a última imunização também foi atendida.

Um perfil de segurança aceitável para uma vacina pode ser estabelecido para a população geral, mas há dados escassos em idosos e em pacientes com comorbidades. No entanto,

para idosos, pelos dados apresentados, não se identificou até o momento um perfil de segurança diferente do observado na população mais jovem.

As incertezas sobre a vacina envolvem diferentes aspectos relacionados à eficácia e segurança, como a duração da proteção, o perfil de segurança em longo prazo e a possibilidade de indução de doença respiratória agravada pela vacina, a eficácia em idosos e contra formas moderadas e graves da Covid-19 e a eficácia relacionada aos intervalos de doses. Algumas incertezas são críticas como a não demonstração do perfil de imunogenicidade com dados robustos do estudo clínico fase 3, o não conhecimento sobre o possível decaimento de anticorpos, e a não definição de eficácia da vacina para a indivíduos com status sorológico soronegativo para SARS-CoV-2.

4.1 Indicação aprovada

A vacina adsorvida covid-19 (inativada) é indicada para imunização ativa para prevenção de casos de Covid-19, doença causada pelo vírus SARS-CoV-2, em indivíduos com 18 anos ou que sejam mais suscetíveis ao vírus.

4.2 Posologia aprovada

Cada dose de 0,5 mL da vacina adsorvida covid-19 (inativada) contém 600 SU de antígeno do vírus inativado SARS-CoV-2.

Modo de usar:

O esquema de imunização é de 2 doses de 0,5 mL com intervalo de 2-4 semanas entre as doses.

Recomenda-se a administração da vacina na região deltoide da parte superior do braço por via intramuscular.

Agite o frasco-ampola antes do uso.

Ainda não foi determinado se doses de reforço do produto serão necessárias.

5 PUBLICAÇÃO DA DECISÃO

A Diretoria Colegiada (DICOL) da Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa) concedeu autorização temporária de uso emergencial, em caráter experimental, da vacina adsorvida covid-19 (inativada) – Instituto Butantan em reunião da Diretoria Colegiada ocorrida no dia 17 de janeiro de 2021. Houve publicação do termo de compromisso na mesma data no Diário Oficial de União nº 10-A, Seção 3 – extra A, página 1.

Pelo termo de compromisso ficou estabelecida a obrigação de apresentação de avaliação da imunogenicidade dos participantes do estudo de fase 3 que desenvolveram a doença e de 10% dos participantes que não desenvolveram a doença nos períodos pré-vacinação, duas semanas e quatro semanas após a vacinação.



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

**Parecer Público de avaliação de solicitação de autorização temporária de uso
emergencial, em caráter experimental, da vacina covid-19 (recombinante) –
Fundação Oswaldo Cruz (Fiocruz)**

Processo: 25351.823997/2021-52

Interessado: Fundação Oswaldo Cruz

Vacina: vacina covid-19 (recombinante)

Sumário

1	ASPECTOS DE QUALIDADE.....	3
1.1	Introdução.....	3
1.2	Substância ativa	3
1.2.1	Adenovírus modificado ChAdOx1 nCoV-19.....	3
1.2.2	Células T-REx™-293.....	4
1.2.3	Processo de Fabricação	4
1.2.4	Impurezas	5
1.2.5	Controle de Qualidade.....	5
1.2.6	Embalagem.....	6
1.2.7	Estabilidade	6
1.3	Produto Terminado	6
1.3.1	Desenvolvimento Farmacêutico	6
1.3.2	Fabricação	6
1.3.3	Controle de Qualidade.....	7
1.3.4	Caracterização de impurezas	8
1.3.5	Embalagem.....	8
1.3.6	Estabilidade	8
2	ASPECTOS DE EFICÁCIA E SEGURANÇA	8
2.1	Aspectos não clínicos	8
2.2	Aspectos clínicos	9
2.2.1	Introdução	9
2.2.2	Eficácia clínica.....	11
2.2.2.1	Metodologia.....	11
2.2.2.2	Resultados de eficácia.....	12

2.2.2.2.1	Características da população analisada.....	12
2.2.2.2.2	Eficácia primária	13
2.2.2.2.3	Análises Exploratórias de Dose e Intervalos	16
2.2.2.2.4	Efeito do nível de dose na eficácia	17
2.2.2.2.5	Efeito do intervalo de dose na eficácia	17
2.2.2.2.6	Eficácia contra COVID-19 após a primeira dose	21
2.2.2.2.7	Proteção após a primeira dose – análises adicionais.....	23
2.2.2.2.8	Eficácia contra internação hospitalar COVID-19 e COVID-19 grave.....	24
2.2.2.2.9	Eficácia na infecção assintomática por SARS-CoV-2.....	25
2.2.2.2.10	Eficácia contra COVID-19 em adultos com comorbidades na linha de base	25
2.2.2.2.11	Eficácia contra COVID-19 em adultos mais velhos (≥ 65 anos de idade)	26
2.2.2.2.12	Eficácia por país	27
2.2.3	Resultados de Imunogenicidade	29
2.2.3.1	Avaliação da Imunogenicidade Humoral.....	29
2.2.3.2	Taxa de soroconversão.....	29
2.2.3.3	Quantificação de títulos de Anti-S e nAb	29
2.2.3.4	Resposta imunológica humoral por subcategorias	30
2.2.3.5	Adultos com comorbidades na linha de base	30
2.2.3.6	Análise de resultados por país.....	30
2.2.3.7	Adultos mais velhos (≥ 65 anos de idade)	30
2.2.3.8	Conclusões sobre imunogenicidade	31
2.2.4	Avaliação de segurança	31
2.2.4.1	Eventos Adversos Solicitados.....	32
2.2.4.2	Eventos adversos não solicitados	33
2.2.4.3	Eventos Adversos Graves (EAGs)	33
2.2.4.4	Eventos adversos de interesse especial	34
2.2.4.5	Eventos neurológicos e potenciais condições neurológicas imunomediadas	34
2.2.4.6	Reações Imunológicas	35
2.2.4.7	Segurança em populações especiais.....	35
2.2.4.7.1	Perfil de segurança em indivíduos com imunodeficiência grave, doença subjacente grave e/ou não controlada.....	35
2.2.4.7.2	Perfil de segurança em mulheres grávidas e lactantes	35
2.2.4.8	Uso/intercambialidade com outras vacinas	35
2.2.4.9	Exacerbação da doença associada à vacina.....	35
2.2.4.10	Outras avaliações de segurança	35
2.2.4.11	Conclusões de segurança	36
2.3	Previsão de envio de dados adicionais sobre eficácia e segurança	37
2.4	Estudos adicionais	37
3	AValiação BENEFÍCIO-RISCO.....	41
3.1	Demonstração de Eficácia	41
3.2	Perfil de segurança e riscos conhecidos.....	42
3.3	Incertezas.....	43

3.3.1	Eficácia e perfil de segurança em longo prazo	43
3.3.2	Eficácia em população idosa	43
3.3.3	Eficácia relacionada ao intervalo de dose	43
3.3.4	Eficácia relacionada às doses mais baixas utilizadas como dose primária no esquema posológico de duas doses.....	44
3.3.5	Eficácia relacionada a dose única.....	44
3.3.6	Eficácia para formas graves da doença COVID-19.....	44
3.3.7	Eficácia e segurança em populações de crianças, adolescentes, gestantes e indivíduos imunossuprimidos.....	44
3.3.8	Risco de doença agravada pela vacina	44
3.3.9	Estudo de imunogenicidade na Índia.....	45
4	CONCLUSÕES	45
4.1	Indicação Terapêutica Aprovada	46
4.2	Posologia Aprovada.....	46
5	PUBLICAÇÃO DA DECISÃO.....	46

1 ASPECTOS DE QUALIDADE

1.1 Introdução

A vacina covid-19 (recombinante) é uma suspensão injetável, 0,5mL/dose, contendo 1×10^{11} partículas virais (pv) pv/mL de vetor adenovírus recombinante de chimpanzé, deficiente para replicação (ChAdOx1), que expressa a glicoproteína SARS-CoV-2 Spike (S), produzido em células renais embrionárias humanas (HEK) 293 geneticamente modificadas, apresentada em frascos multidose com 10 doses. A formulação contém os seguintes excipientes: histidina, sacarose, cloreto de sódio, cloreto de magnésio hexahidratado, edetato de sódio, etanol, polissorbato 80 e água para injeção.

O processo de fabricação desta vacina foi desenvolvido na Universidade de Oxford, no Reino Unido, juntamente com a empresa AstraZeneca (AZ). Através de um acordo de transferência de tecnologia, a empresa Serum Institute of India Pvt. Ltd. (SIIPL), localizada na Índia, internalizou todas as etapas de fabricação, e é a fabricante da vacina covid-19 (recombinante) avaliada para o uso emergencial solicitado.

1.2 Substância ativa

1.2.1 Adenovírus modificado ChAdOx1 nCoV-19

Os adenovírus são partículas icosaédricas não encapsuladas (vírions), possuindo entre 80 e 100 nm de diâmetro, com fibras proeminentes saindo dos 12 vértices. A vacina desenvolvida pela Universidade de Oxford consiste no vetor de adenovírus símio deficiente para replicação por deleção da região do gene E1 (ChAdOx1), contendo DNA que codifica o antígeno da glicoproteína de superfície estrutural (proteína Spike) do SARS-CoV-2 (nCoV-19).

A substância ativa ChAdOx1 nCoV-19 é uma solução clara a ligeiramente opaca essencialmente livre de partículas visíveis.

A empresa AstraZeneca realizou a caracterização do lote de vírus pré-mestre e transferiu alíquotas para o SIIPL desenvolver seu próprio banco de semente viral.

Foi realizado o sequenciamento do genoma completo da substância ativa ChAdOx1 nCoV-19, para comparação com amostra de referência da AZ e para verificação de ausência de correspondência com o genoma de agentes adventícios. De acordo com os resultados, a análise de sequenciamento do genoma confirmou que as amostras analisadas de substância ativa e produto terminado (vacina) se alinham com 100% de identidade com a amostra de referência (alíquota do lote da semente pré-mestre da AZ). A sequência da proteína Spike das amostras analisadas foram 100% idênticas à sequência de referência.

Com relação à caracterização físico-química, foi realizada uma análise por SDS-PAGE da semente de vírus pré-mestre recebida de Oxford/AstraZeneca, comparando com os lotes de substância ativa e produto terminado fabricados no SIIPL. A análise mostrou que a substância ativa e produto terminado fabricados em SIIPL têm perfil semelhante ao da semente de vírus pré-mestre da AZ.

1.2.2 Células T-REx™-293

A linhagem celular T-REx™-293 é usada como célula substrato para a produção das sementes de vírus e a fabricação da substância ativa. A linhagem celular HEK293, a partir da qual a linhagem celular T-REx-293 foi derivada, é uma linhagem celular hipotriploide imortalizada de células embrionárias primárias de rim humano, transformadas por transfecção com adenovírus humano sorotipo 5 (HAdV5) cisalhado (*sheared*).

Uma alíquota do banco de células mestre desenvolvido por Oxford e uma alíquota do banco de células de trabalho fabricado pela empresa Cobra Biologics Ltd. a partir desse mesmo banco de célula mestre também foram transferidas para o SIIPL desenvolver o seu banco de células hospedeiras de trabalho

1.2.3 Processo de Fabricação

O Serum Institute of India Pvt. Ltd. (SIIPL) é responsável pelo armazenamento do banco de células e banco de sementes de vírus, fabricação da substância ativa, do produto terminado, bem como pela realização de testes de controle de qualidade para liberação destes produtos, além de realização de estudos de estabilidade e controle de qualidade de excipientes e embalagem. O SIIPL forneceu uma descrição do processo de fabricação, contemplando os controles em processo realizados, a definição das etapas críticas do processo, os equipamentos e insumos utilizados na produção da substância ativa.

A fabricação da solução concentrada a granel da substância ativa (ChAdOx1 nCoV-19) começa com o descongelamento do banco de células de trabalho e propagação das células, infecção com a semente de vírus, colheita e clarificação e purificação do granel e colheita do vírus.

Foram fornecidas informações sobre o controle das etapas críticas e intermediárias de processo, bem como a documentação de validação/avaliação do processo.

A planta do SIIPL na Índia é certificada para as Boas Práticas de Fabricação pela Anvisa, mas não especificamente para a linha de produção de ChAdOx1 nCoV-19.

O SIIPL apresentou um relatório comparativo das principais etapas do processo de fabricação da substância ativa entre os fabricantes, ou seja, Oxford/AZ e o próprio SIIPL. No relatório verificou-se que o processo de fabricação sofreu algumas alterações. Não foi apresentado no relatório uma avaliação comparativa completa, abrangendo os controles e testes em processo, e as etapas e parâmetros críticos do processo. Dessa forma, não foi possível fazer uma avaliação detalhada da estratégia de controle entre SIIPL e Oxford/AZ.

1.2.4 Impurezas

As impurezas apresentadas na substância ativa são impurezas derivadas do processo e, para controlar seus níveis foram estabelecidas especificações para liberação de lote. As impurezas relacionadas ao produto também foram identificadas e são igualmente avaliadas para liberação do produto.

1.2.5 Controle de Qualidade

Atualmente, não há padrão de referência nacional ou internacional (NIBSC) disponível para este produto. Portanto, o padrão de referência utilizado para a liberação da substância ativa, do produto terminado e para os testes de estabilidade foram desenvolvidos e descritos pelo próprio fabricante, SIIPL, a partir de um lote da substância ativa. O padrão de referência foi colocado em estabilidade para acompanhamento.

A empresa apresentou as especificações definidas para o controle de qualidade da substância ativa. As especificações e métodos de controle de qualidade foram totalmente desenvolvidos *in-house* (metodologia interna). A caracterização da substância ativa é feita por avaliação de propriedades físico-químicas, biológicas e imunológicas de acordo com o Guia ICH Q6B. Conforme informado pelo SIIPL, os critérios de aceitação propostos foram estabelecidos usando informações da Oxford/AstraZeneca (AZ), ou seja, com base no teste de lotes de vetores adenovirais fabricados usando processo semelhante.

Para o controle da qualidade do granel da substância ativa são realizados os testes de aspecto, biocarga, identidade, integridade, infectividade, concentração de partículas virais por espectroscopia, razão DNA:proteína, razão partícula viral: infecção viral, concentração de partículas virais por qPCR, endotoxinas bacterianas, micoplasma, DNA celular residual e proteína residual de célula hospedeira.

Os métodos foram validados, com exceção do método de espectroscopia UV para concentração de partículas virais.

Foram apresentados os certificados de análise contemplando os resultados obtidos para lotes de desenvolvimento e comerciais da solução concentrada a granel da substância ativa ChAdOx1-nCoV19 fabricados no SIIPL, utilizando os métodos analíticos estabelecidos. Todos os resultados encontrados cumpriram com as especificações estabelecidas pela empresa.

A empresa apresentou um relatório comparativo de lotes da substância ativa fabricados em diferentes locais. Foram comparados lotes produzidos em Oxford/AZ (1 lote), AZ (1 lote comercial) e SIIPL (2 lotes de 200L, 2 lotes 2.000L). Foi observado que alguns parâmetros apresentaram grande variabilidade como infectividade e concentração de partículas virais. Não foi apresentada uma comparabilidade para os testes e especificações entre Oxford/AZ, AZ e SIIPL. De forma geral, os testes, especificações e métodos do

controle de qualidade foram considerados aceitáveis para avaliar a qualidade da substância ativa, no contexto do uso emergencial. No entanto, foi verificado que alguns testes e métodos analíticos empregados não atendem plenamente ao Guia n° 42/2020 (Guia sobre os requisitos mínimos para submissão de solicitação de autorização temporária de uso emergencial, em caráter experimental, de vacinas Covid-19), especificamente o método de espectroscopia UV para determinação da concentração de partículas virais que não foi validado e o qPCR para o qual não foi definida uma especificação.

1.2.6 Embalagem

A substância ativa é envasada em bolsas estéreis de uso único de 10 ou 20 litros de polietileno de ultra baixa densidade (ULDPE).

1.2.7 Estabilidade

A empresa apresentou dados preliminares de estudos de estabilidade. Entretanto, atualmente, o SIIPL informou que não armazena a substância ativa e a utiliza imediatamente para formular o produto terminado.

1.3 Produto Terminado

A vacina covid-19 (recombinante) é uma suspensão injetável, incolor a levemente marrom, clara a levemente opaca. Cada frasco-ampola contém 10 doses da vacina covid-19 (recombinante) e cada dose de 0,5 mL contém 5×10^{10} partículas virais (pv) do vetor adenovírus recombinante de chimpanzé, deficiente para replicação (ChAdOx1), que expressa a glicoproteína SARS-CoV-2 Spike (S), produzido em células renais embrionárias humanas (HEK) 293 geneticamente modificadas.

1.3.1 Desenvolvimento Farmacêutico

A Universidade de Oxford desenvolveu a vacina ChAdOx1 nCoV-19 e celebrou um contrato de licença global com a AstraZeneca para desenvolvimento e fabricação. O SIIPL tem uma sublicença da AZ para fabricar a vacina. O processo de fabricação da vacina no SIIPL é o mesmo desenvolvido pela Universidade de Oxford.

A empresa apresentou a descrição do processo de fabricação da vacina, incluindo todas as etapas, controles em processo, controles de qualidade, bem como a definição das condições para realização dos estudos de estabilidade e as especificações de controle de qualidade.

1.3.2 Fabricação

O Serum Institute of India Pvt. Ltd. (SIIPL) é responsável pela fabricação do produto terminado, bem como a realização de testes de controle de qualidade para sua liberação, além de realização de estudos de estabilidade e controle de qualidade de excipientes e embalagem. O fabricante forneceu a descrição do processo de fabricação identificando os parâmetros críticos de processo, atributos de qualidade e testes dos controles em processo, bem como a descrição do processo de filtração esterilizante, estudos de validação, os equipamentos e insumos utilizados na produção.

O processo de fabricação é uma combinação de processo asséptico com esterilização terminal. O processo de fabricação do produto terminado se inicia com a formulação do “tampão de formulação”. Posteriormente, ocorrem etapas de filtração e adição da substância ativa. Após a formulação, é iniciado o envase em frascos, seguido por inspeção visual e embalagem. Nenhuma alteração no processo foi proposta a partir da fabricação dos lotes para estudos clínicos de fase III da AZ e lotes comerciais.

A empresa encaminhou informações sobre o controle das etapas críticas e intermediárias de processo, bem como a documentação de validação/avaliação do processo.

A planta do SIIPL na Índia é certificada para as Boas Práticas de Fabricação pela Anvisa, contudo não especificamente para a linha de fabricação da vacina covid-19 (recombinante).

1.3.3 Controle de Qualidade

A empresa apresentou as especificações dos testes para o controle de qualidade do produto terminado. Os métodos analíticos foram desenvolvidos *in-house* pela *Oxford University* e transferidos para a SIIPL, assim como as especificações.

Para o controle de qualidade da vacina são realizados os testes de aspecto, esterilidade, identidade, infectividade, concentração de partículas virais por espectroscopia (UV), razão de concentração de partículas virais: título de vírus infeccioso, razão DNA: proteína, concentração de partículas virais por qPCR, pH, endotoxinas bacterianas, osmolalidade, volume extraível e integridade da embalagem e do sistema de fechamento.

Os métodos foram validados, com exceção do método de espectroscopia UV para concentração de partículas virais. Na validação dos métodos de filtração por membrana (para esterilidade) e método cinético turbidimétrico (para endotoxinas) foi informado que também são realizados os métodos de inoculação direta (para esterilidade) e Gel-Clot (para endotoxinas), ambos sem validação. Não foi possível determinar se os métodos não validados são de fato utilizados.

Foram apresentados os certificados de análise contemplando os resultados obtidos para lotes de produto terminado, utilizando os métodos analíticos estabelecidos. Todos os lotes foram fabricados no SIIPL e os resultados encontrados cumpriram com as especificações estabelecidas pela empresa.

A empresa apresentou um relatório comparativo entre lotes da vacina fabricados em diferentes locais de fabricação, ou seja, Oxford/AZ, AZ e o próprio SIIPL. Foram comparados lotes produzidos em Oxford/AZ (2 lotes), AZ (1 lote) e SIIPL (4 lotes). Foi observado que alguns parâmetros apresentaram grande variabilidade como infectividade e concentração de partículas virais. Não foi apresentada uma comparabilidade para os testes e especificações entre Oxford/AZ, AZ e SIIPL.

De forma geral, os testes, especificações e métodos do controle de qualidade foram considerados aceitáveis para avaliar a qualidade da vacina, no contexto do uso emergencial. No entanto, foi verificado que alguns testes e métodos analíticos empregados não estão plenamente alinhados com aqueles empregados pela AstraZeneca. Destaca-se a ausência do teste de partículas subvisíveis e polissorbato 80 para liberação

do produto terminado no SIIPL. Além disso, o método para determinação da concentração de partículas virais utilizado pela AZ (cromatografia EAX) difere dos métodos do SIIPL: qPCR e espectroscopia (UV).

1.3.4 Caracterização de impurezas

O processo de fabricação do medicamento consiste no descongelamento da substância ativa, diluição no tampão de formulação, mistura e operações de filtração e envase. Desta forma, novas impurezas não são introduzidas no processo.

1.3.5 Embalagem

A embalagem primária utilizada é o frasco de vidro tipo 1 de 5 mL (para a apresentação de 10 doses), com rolha de borracha bromobutílica, além de selo de alumínio. Este tipo de embalagem já é utilizado pela SIIPL para outros produtos. A embalagem secundária consiste em cartuchos onde são embalados 50 frascos previamente rotulados.

A empresa demonstrou a compatibilidade do material de embalagem com o produto terminado.

1.3.6 Estabilidade

A empresa apresentou dados de estudo de estabilidade de longa duração em andamento (+2°C e +8°C) de até 3 meses e dados do estudo de estabilidade em uso, por se tratar de uma apresentação de 10 doses. Todos os resultados estavam de acordo com as especificações.

Considerando o uso emergencial deste produto, foi aprovada a extrapolação dos dados de 3 meses apresentados pela empresa quando o produto foi armazenado entre +2°C e +8°C. Desta forma, o prazo de validade do produto considerado para o uso emergencial é de 6 meses, armazenado a +2°C e +8°C. Após aberto, a estabilidade em uso do produto é de no máximo 6 horas a uma temperatura de +2°C a +8°C. A empresa se comprometeu a enviar dados atualizados para Anvisa e informar qualquer problema que possa ser encontrado na estabilidade.

2 ASPECTOS DE EFICÁCIA E SEGURANÇA

2.1 Aspectos não clínicos

Os estudos não clínicos realizados, em andamento e planejados, incluem estudos de farmacologia (avaliação de imunogenicidade, atividade biológica e segurança farmacológica) e de segurança (toxicidade de doses repetidas, toxicidade reprodutiva, biodistribuição). Até o momento, estudos de imunologia e atividade biológica (incluindo vacinação de reforço inicial) da vacina covid-19 (recombinante), também identificada neste documento como AZD1222, foram realizados em camundongos, primatas não humanos, furões e porcos. Os estudos de toxicidade de dose repetida que embasaram os estudos clínicos basearam-se naqueles realizados com a mesma plataforma, mas para vacinas diferentes. Estudos de toxicidade de dose repetida e de toxicidade reprodutiva com a vacina AZD1222 estão em andamento.

Os estudos não clínicos conduzidos até o momento com a vacina AZD1222 e vacinas com plataformas semelhantes demonstram que elas são bem toleradas e não estão

associadas a quaisquer efeitos adversos em ratos. Vacinas semelhantes não mostram evidência de replicação ou disseminação após injeção intramuscular (IM) em camundongos. A vacina AZD1222 é imunogênica em modelos de camundongos, furões, primatas não humanos (NHP) e porcos, induzindo respostas imunes humorais e celulares. A vacinação com AZD1222 reduziu significativamente a carga viral após um desafio de SARS-CoV-2 em macacos rhesus sem evidência de doença exacerbada pela vacina.

2.2 Aspectos clínicos

2.2.1 Introdução

O programa de desenvolvimento clínico para investigação da eficácia, segurança e imunogenicidade da vacina covid-19 (recombinante) para a prevenção de COVID-19 consiste em 9 estudos em andamento, incluindo 5 estudos patrocinados pela Universidade de Oxford, 3 estudos patrocinados pela empresa AZ e 1 estudo patrocinado pela empresa Serum Institute of India/Indian Council of Medical Research.

Nas condições atuais de uma emergência extrema de saúde pública e em consulta com MHRA, EMA e outras autoridades regulatórias, o requerente desenvolveu uma estratégia para produzir estimativas precoces da eficácia, segurança e imunogenicidade da AZD1222 com base em uma análise conjunta de estudos em andamento. Os dados são agrupados a partir dos primeiros 4 estudos do programa clínico: COV001 (Fase I/II); COV002 (Fase II/III); COV003 (Fase II/III) e COV005 (Fase I/II). Esses estudos foram todos patrocinados pela Universidade de Oxford. Uma visão geral dos estudos da Universidade de Oxford que formam a base apresentada como comprovação da eficácia clínica, segurança e a evidência de imunogenicidade é fornecida na Tabela 2.2.1-1.

Tabela 2.2.1-1 Estudos incluídos na análise agrupada.

Identificadores do Estudo/ Região	COV001 (NCT04324606) UK	COV002 (NCT04400838) UK	COV003 (ISRCTN89951424) Brasil	COV005 NCT04444674 África do Sul
Patrocinador	Universidade de Oxford	Universidade de Oxford	Universidade de Oxford	Universidade de Oxford
Data de início/ Situação	Abril 2020 / Em andamento	Mai 2020 / Em andamento	Junho 2020 / Em andamento	Junho 2020 / Em andamento
Fase	I/II	II/III	II/III	I/II
Desenho	Cego para o participante, randomizado, controlado	Cego para o participante, randomizado, controlado	Cego para o participante, randomizado, controlado	Duplo-cego, randomizado, controlado
Número planejado de participantes	~ 1077	~12390	~10300	~2070
Características dos participantes incluídos nas análises agrupadas	18-55 anos, saudáveis	≥ 18 anos, saudáveis	≥ 18 anos, saudáveis	≥ 18-65 anos, saudáveis
Número de doses (via IM)	1 ou 2 (baseado no grupo de estudo)	1 ou 2 (baseado no grupo de estudo)	2	2
Níveis de dose de AZD1222 ^a	SD: 5×10^{10} pv LD: 2.5×10^{10} pv	SD: 5×10^{10} pv LD: 2.2×10^{10} pv	SD: 5×10^{10} pv	SD: 5×10^{10} pv LD: 2.2×10^{10} pv ^b
Controle	MenACWY	MenACWY	MenACWY (primeira dose) Placebo soro fisiológico (segunda dose)	Placebo soro fisiológico
Intervalo de dose planejado	4 – 8 semanas	4 – 6 semanas	4-12 semanas	4 semanas
Deteção de caso	Passiva	Passiva e ativa (exame de swab semanal, SARS-CoV- 2 PCR)	Passiva	Passiva e ativa (através de swabs nasais na visita e/ou coleta de saliva, SARS CoV-2 PCR)
Duração planejada do acompanhamento	364 dias após a última dose	364 dias após a última dose	364 dias após a última dose	364 dias após a última dose

^a Ensaio de referência da AstraZeneca, consulte Seção 1.4.2 para detalhes adicionais

^b Dose estimada administrada, consulte Seção 2 para informações adicionais

HIV = vírus da imunodeficiência humana; IM = intramuscular; pv = partículas virais; MenACWY = vacina conjugada do grupo meningocócico a, c, w-135, e, y.

- Desvios do projeto dos estudos planejados inicialmente, para estudos incluídos nas análises agrupadas

Devido a uma diferença na determinação da concentração de partículas virais entre 2 métodos analíticos (espectroscopia UV e qPCR), um subconjunto de participantes no estudo COV002 que deveriam receber como dose inicial 5×10^{10} pv (designada como SD) por protocolo realmente recebeu $2,2 \times 10^{10}$ pv (designada como LD). Os participantes que receberam LDSD foram incluídos nas análises combinadas de eficácia e imunogenicidade. Um pequeno número de participantes no estudo COV005 também recebeu a LD devido à variabilidade no teste usado para quantificar partículas virais no produto terminado (DP). Dados dos participantes do estudo COV005 foram incluídos apenas na análise conjunta de segurança.

Estas discrepâncias na dose ocorreram no início do programa clínico; metodologias analíticas desde então foram validadas (cromatografia EAX) pela AZ para alcançar um nível de confiança na determinação da concentração de partículas virais. A intenção inicial deste programa era implementar uma imunização de dose única. Quando se tornou aparente, após a revisão dos dados de imunogenicidade do COV001, que uma segunda dose forneceu imunogenicidade aumentada, uma decisão foi tomada para avaliar mais extensivamente um esquema de 2 doses. Como resultado, e no contexto de restrições logísticas relacionadas às condições de fabricação em paralelo ao programa clínico, ocorreram atrasos na disponibilidade do material dos ensaios clínicos para a segunda dose de vacinações em todos os 4 estudos, afetando principalmente os estudos COV001 e COV002 do Reino Unido. Devido a estes atrasos, o intervalo entre as doses 1 e 2

(originalmente pretendia variar de 4 a 12 semanas) na verdade variou de 4 a 26 semanas (dados em arquivo).

2.2.2 Eficácia clínica

Análise Agrupada de Eficácia dos Estudos Randomizados e Controlados: COV001 (Fase I / II; Reino Unido), COV002 (Fase II / III; Reino Unido), COV003 (Fase III; Brasil) e COV005 (Fase I / II; Sul África)

A evidência de eficácia para a vacina covid-19 (recombinante) ou AZD1222 é baseada em dados combinados dos Estudos COV002 e COV003; esses estudos estão incluídos no agrupamento de análise provisória para eficácia com base no atendimento do critério predeterminado de pelo menos 5 casos de COVID-19.

Os projetos de estudo dos 4 estudos patrocinados pela Universidade de Oxford COV001, COV002, COV003 e COV005 foram considerados suficientemente consistentes para justificar análises agrupadas. Os critérios de inclusão e exclusão foram geralmente semelhantes entre os estudos. Todos os estudos envolveram adultos de 18 a 55 anos de idade. Os estudos COV002 e COV003 envolveram adultos mais velhos em grupos de escalonamento de idade de 56 a 69 anos de idade e ≥ 70 anos de idade.

Os estudos permitiram a inclusão de participantes com condições de saúde subjacentes, com exceção de condições subjacentes graves e/ou não controladas. Todos os estudos excluíram mulheres grávidas e lactantes. Além disso, indivíduos infectados com HIV não foram incluídos. Com base em dados que sugerem imunogenicidade equivalente fornecida por uma dose baixa (LD ou uma dose padrão (SD) 28 dias após a primeira dose, a decisão foi tomada para reunir os dados de participantes que receberam LDS e SDS para a determinação do desfecho primário. A coleta de dados e avaliação de variáveis COVID-19 incluídas na análise interina agrupada foram realizadas de maneira consistente entre os estudos.

Os casos de COVID-19 foram detectados por meio de uma combinação de sistemas de vigilância ativa e passiva. Um comitê cego independente foi usado em todos os 4 estudos para avaliar de forma centralizada os casos de COVID-19 de todos os participantes com resultados virológicamente confirmados para SARS-CoV-2. Cada caso foi avaliado pelo comitê e classificado de acordo com a escala de graduação de gravidade da OMS. Os resultados adjudicados foram usados para as análises intermediárias agrupadas.

2.2.2.1 Metodologia

A análise de eficácia primária foi baseada no conjunto de análise de eficácia para participantes que receberam SDS soronegativo + LDS soronegativo para o conjunto de análise Eficácia, ou seja, participantes randomizados que receberam LDS ou SDS, eram soronegativos e tinham dados de seguimento ≥ 15 dias após a segunda dose. Houve também previsão de análise da coorte SDS como suporte da análise primária. A análise do LDS foi pré-definida como uma análise exploratória de subgrupo.

Para explorar as implicações para a eficácia e imunogenicidade entre diferentes populações, incluindo aqueles com alto risco de COVID-19 grave, os seguintes subgrupos foram avaliados e descritos:

- Idade na triagem;
- 18 a 64 anos, ≥ 65 anos;
- Comorbidade na linha de base (pelo menos uma comorbidade versus nenhuma comorbidade), onde comorbidade foi considerada como $\text{IMC} \geq 30 \text{ kg/m}^2$, um distúrbio cardiovascular, doença respiratória ou diabetes;
- País (Reino Unido [Estudos COV001 e COV002], Brasil [Estudo COV003] ou África do Sul [Estudo COV005]); e
- Estado sorológico de linha de base, com base no estado sorológico da nucleoproteína SARS-CoV-2.

2.2.2.2 Resultados de eficácia

Na data de corte de dados de 04 de novembro de 2020, 12.021 participantes dos 4 estudos incluídos receberam pelo menos uma dose de AZD1222. Destes participantes, 8.266 (68,8%) receberam 2 doses de AZD1222.

A partir da data de corte de dados de 04 de novembro de 2020, 5.807 participantes no grupo AZD1222 para o conjunto soronegativo para análise de eficácia SDDS + LDSD tiveram uma duração mediana de acompanhamento de 15 dias após a segunda dose, que corresponde ao período definido para análise primária de 48,0 dias (variação de 1 a 79 dias) e de 132,0 dias desde a primeira dose (variação de 41 a 158 dias); 5.829 participantes do grupo de controle tiveram uma duração mediana de acompanhamento de 15 dias após a segunda dose de 48,0 dias (intervalo, 1 a 79 dias) e da primeira dose de 133,0 dias (intervalo, 35 a 158 dias).

No geral e no conjunto de análise de eficácia primária, aproximadamente cada um terço dos participantes teve um intervalo de dosagem na faixa de < 6 semanas, 6 a 11 semanas ou ≥ 12 semanas.

2.2.2.2.1 Características da população analisada

Dados demográficos e características de linha de base para o conjunto de análise de eficácia SDDS soronegativo + LDSD soronegativo.

O conjunto de análise estava bem equilibrado e foi geralmente consistente com o conjunto de segurança geral. Em geral, no conjunto de análise de eficácia SDDS soronegativo + LDSD soronegativo, aproximadamente:

- 6% dos participantes tinham ≥ 65 anos de idade e a média de idade era de aproximadamente 42 anos;
- 61% dos participantes eram mulheres;
- 83% dos participantes eram brancos, 4% eram negros, 5% eram outros, 4% eram asiáticos;
- 36% dos participantes tinham uma comorbidade no início do estudo.

Dados demográficos e características de linha de base para a Análise de Imunogenicidade SDSD + LDSD.

O conjunto não era totalmente consistente com os conjuntos de análise de eficácia, uma vez que foi enriquecido para os adultos mais velhos, o grupo AZD1222 e diversidade em relação ao país (Reino Unido, Brasil e Sul África), o que também aumentou a diversidade racial. Como observado anteriormente, a África do Sul não foi incluída nas análises de eficácia. No geral, no conjunto de análise de imunogenicidade SDSD + LDSD, aproximadamente:

- 15% dos participantes tinham ≥ 65 anos de idade e a média de idade era de aproximadamente 46 anos;
- 53% dos participantes eram mulheres;
- 76% dos participantes eram brancos, 12% eram negros, 7% eram outros, 4% eram asiáticos;
- 37% dos participantes tinham uma comorbidade no início do estudo.

2.2.2.2.2 Eficácia primária

Desfecho primário: eficácia contra COVID-19 após a segunda dose

A eficácia da vacina AZD1222 foi de 70,42% (IC 95,84%: 54,84%, 80,63%) ($p < 0,001$) contra COVID-19 em participantes soronegativos no início do estudo que receberam SDSD ou LDSD e com acompanhamento ≥ 15 dias após a segunda dose (Tabela 8). Esta análise primária do principal desfecho atendeu ao critério estatístico de sucesso, pois o limite inferior do IC foi $> 20\%$.

A análise de eficácia primária foi baseada no SDSD Soronegativo + LDSD Soronegativo para o conjunto de análise Eficácia (ou seja, participantes randomizados que receberam LDSD ou SDSD, foram soronegativos e tinham dados de seguimento ≥ 15 dias após a segunda dose). O desfecho primário de eficácia foi o primeiro caso de SARS-CoV-2 confirmado virologicamente, COVID-19 sintomático ocorrendo ≥ 15 dias após a segunda dose da intervenção do estudo, com pelo menos um dos seguintes sintomas: febre objetiva (definida como $\geq 37,8$ °C), tosse, respiração prejudicada, anosmia ou ageusia. Apenas casos com data de amostragem de teste de PCR positivo (ou outro teste de amplificação de ácido nucleico) e data de início do(s) sintoma(s) de COVID-19 ≥ 15 dias após a segunda dose foram contados como eventos.

Uma análise de sensibilidade do desfecho primário usando o princípio ITT forneceu resultados semelhantes àsquelas observadas para a análise primária (Tabela 2.2.2.2.2-1).

Uma análise de suporte do desfecho primário restringindo a população àqueles confirmados para receberam SDSD forneceram resultados semelhantes aos observados para a análise primária (Tabela 8).

Em uma análise exploratória de subgrupo do desfecho primário, restringindo a população àqueles que receberam LDSD, a eficácia da vacina AZD1222 foi 90,05% (IC 95,84%: 65,84%, 97,10%) contra COVID-19.

Tabela 2.2.2.2-1 Desfecho Primário – Eficácia da Vacina para Incidência do Primeiro COVID-19 Sintomático com SARS-CoV-2 Virologicamente Confirmado Ocorrendo > 15 Dias Após a Segunda Dose.

População de análise	Participantes com eventos				VE (%)	IC 95,84% (%)	Valor de p
	AZD1222		Controle				
	N	n (%)	N	n (%)			
Desfecho primário: SDS + LDS, soronegativo	5807	30 (0,52)	5829	101 (1,73)	70,42	(54,84, 80,63)	<0,001
SDSD + LDS ITT, soronegativo	5814	31 (0,53)	5831	100 (1,71)	69,13	(53,10, 79,68)	<0,001
SDSD, soronegativo	4440	27 (0,61)	4455	71 (1,59)	62,10	(39,96, 76,08)	<0,001
LDS, soronegativo	1367	3 (0,22)	1374	30 (2,18)	90,05	(65,84, 97,10)	<0,001

VE de AZD1222 versus controle, o IC 95,84% e o valor de p foram estimados com base na regressão de Poisson com variância robusta incluindo os termos do código do estudo, tratamento, grupo etário na triagem (18-55 anos, 56-69 anos e ≥70 anos) como covariáveis, bem como o log do tempo de acompanhamento como compensação.

VE foi definido como 1-(incidência da infecção do braço AZD1222 / incidência de infecção do braço controle) expresso como o percentual, onde a razão de risco foi derivada do modelo de regressão de Poisson com variância robusta. O IC 95,84% para o VE foi obtido ao fazer 1 menos o IC 95,84% da razão de risco derivada do modelo.

Para o objetivo de eficácia do desfecho primário ser preenchido, o limiar inferior do IC para o VE deve ser > 20%.

O período de observação para o desfecho foi 15 dias após a segunda dose até 1 ano no estudo.

Uma análise de suporte do desfecho primário usando o modelo de risco proporcional de Cox e o conjunto de análise de eficácia SDS soronegativo + LDS soronegativo forneceu resultados semelhantes aos observados para a análise primária com uma eficácia da vacina de 70,60% (IC de 95% de 56,41% - 80,77%). Uma curva de incidência cumulativa do tempo até o primeiro caso de COVID-19 sintomático confirmado virologicamente para SARS-CoV-2 ocorrendo ≥ 15 dias após a segunda dose da intervenção do estudo é apresentada na Figura 2.2.2.2-1, mostrando clara separação precoce da curva para o grupo AZD1222.

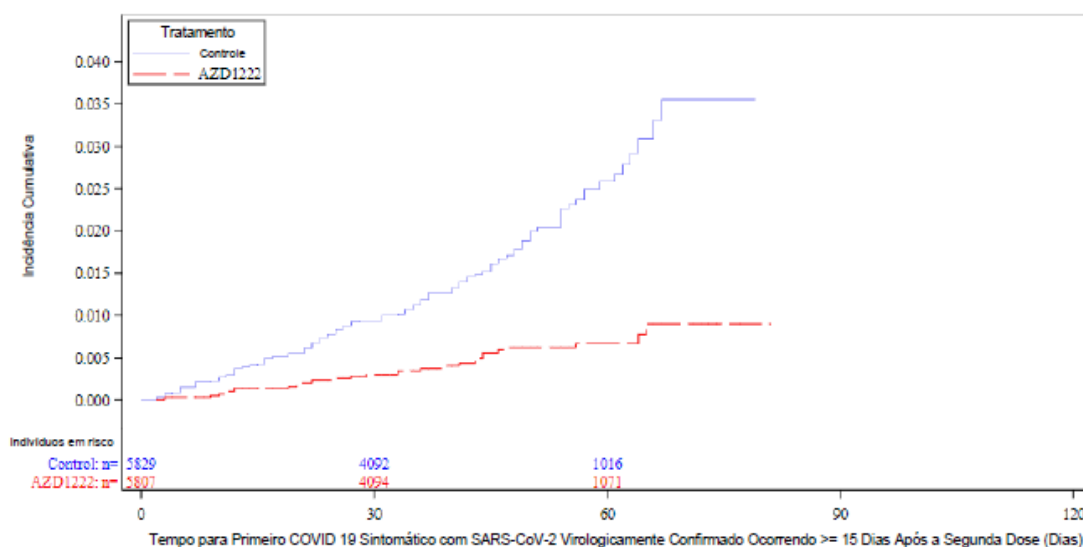


Figura 2.2.2.2-1. Gráfico da incidência cumulativa para tempo para primeiro COVID-19 sintomático com SARS-CoV-2 virologicamente confirmado ocorrendo ≥ 15 Dias após a segunda dose (SDSD + LDS soronegativo para conjunto de análise de eficácia).

O tempo para o primeiro diagnóstico de COVID-19 virologicamente confirmado para SARS-CoV-2 ocorrendo ≥ 15 dias após a segunda dose da intervenção do estudo, em

dias, foi calculado da seguinte forma: Data do teste de SARS-CoV-2 virologicamente confirmado - (data da segunda dose da intervenção do estudo + 15) +1. Para participantes censurados, o tempo de censura é da data da segunda dose da intervenção do estudo + 15 até o último tempo observado durante o período de análise. O período de observação para o ponto final foi de 15 dias após a segunda dose até 1 ano no estudo. Os desfechos de COVID-19 são baseados em eventos adjudicados.

As análises de subgrupo do desfecho primário mostraram eficácia da vacina AZD1222 contra COVID-19 para as categorias de subgrupo de comorbidade, idade e país, consistentes com o desfecho primário, exceto para idosos (Figura 2.2.2.2-2). A avaliação da eficácia da vacina em adultos mais velhos foi reduzida para a determinação do efeito.

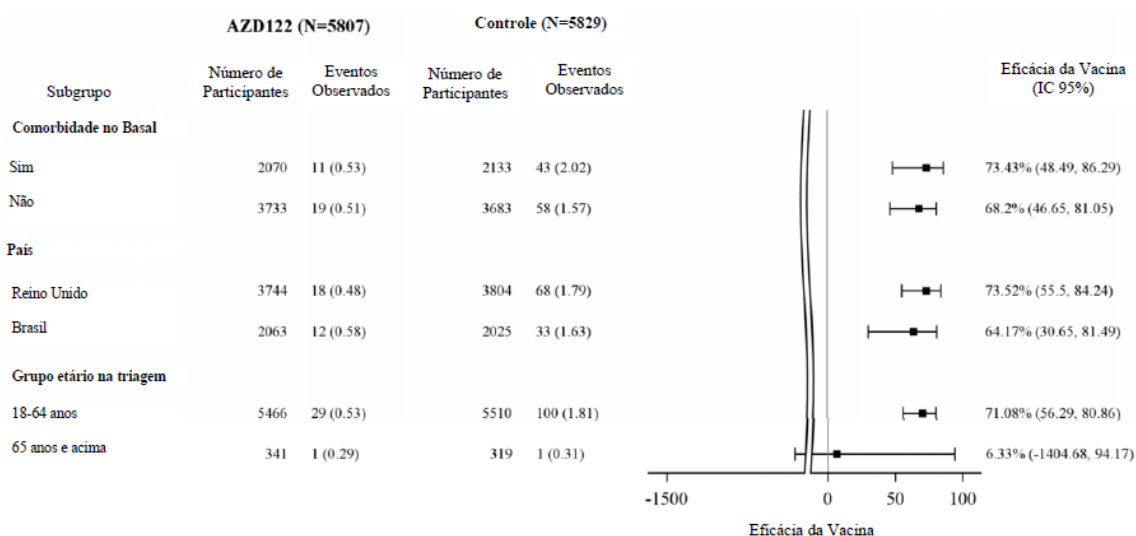


Figura 2.2.2.2-2. Análise de Subgrupo da Eficácia da Vacina para Incidência de Primeiro COVID-19 com SARS-CoV-2 Virologicamente Confirmado Ocorrendo ≥ 15 Dias Após a Segunda Dose – Forest Plot (SDSD + LDSO Soronegativo para Conjunto de Análise de Eficácia)

2.2.2.2.3 Análises Exploratórias de Dose e Intervalos

Os estudos que contribuem para a análise agrupada não foram projetados para investigar o nível de dose e regime. No entanto, a determinação discrepante da concentração da vacina entre os primeiros métodos analíticos usados ocasionou o fato de que alguns participantes receberam uma dose mais baixa do que o planejado. Além disso, atrasos na segunda dose associados à indisponibilidade do produto (relacionada às condições rápidas em que os testes foram iniciados, enquanto o aumento da produção estava em andamento), levou ao fato de que os participantes receberam a segunda dose em vários intervalos de tempo.

A população de análise de eficácia LDSD consiste em participantes do Reino Unido apenas (para Estudo COV002), enquanto a população de análise de eficácia SDDS inclui participantes do Reino Unido (Estudo COV002) e Brasil (Estudo COV003). A demografia completa e as características da linha de base dos participantes de um regime de SDDS ou LDSD são semelhantes, mas há algumas diferenças importantes em idade, raça, prevalência de comorbidade, intervalo de dose e duração de acompanhamento, que são apresentados por país na Tabela 2.2.2.2.3-1 abaixo.

Tabela 2.2.2.2.3-1. Conjuntos de análise soronegativa LDSD e SDDS por país.

Parâmetro	Estatística	LDSD – UK		SDDS – UK		SDDS - Brasil	
		AZD1222 (N = 1367)	Controle (N = 1374)	AZD1222 (N = 2377)	Controle (N = 2430)	AZD1222 (N = 2063)	Controle (N = 2025)
Idade (anos) na seleção	Mediana	40,0	40,0	44,00	44,00	37,0	36,0
	≥ 65 anos, n (%)	0	0	277 (11,7)	279 (11,5)	64 (3,1)	40 (2,0)
Raça, n (%)	Branca	1261 (92,2)	1296 (94,3)	2189 (92,1)	2238 (92,1)	1357 (65,8)	1366 (67,5)
	Outra	8 (0,6)	7 (0,5)	14 (0,6)	12 (0,5)	260 (12,6)	260 (12,8)
Comorbidade, n (%)	Sim	459 (33,6)	463 (33,7)	852 (35,8)	935 (38,5)	759 (36,8)	735 (36,3)
	Não	908 (66,4)	909 (66,2)	1524 (64,1)	1492 (61,4)	1301 (63,1)	1282 (63,3)
Intervalo de dose (semanas)	Mediana	12	12	10	10	5	5
Intervalo de dose n(%)	< 6 semanas	0	0	453 (19,1)	454 (18,7)	1249 (60,5)	1244 (61,4)
	6-8 semanas	6 (0,4)	6 (0,4)	317 (13,3)	277 (11,4)	245 (11,9)	244 (12,0)
	9-11 semanas	388 (28,4)	378 (27,5)	653 (27,5)	718 (29,5)	403 (19,5)	392 (19,4)
	≥ 12 semanas	973 (71,2)	990 (72,1)	954 (40,1)	981 (40,4)	166 (8,0)	145 (7,2)
Duração de acompanhamento após dose 1 (dias)	Mediana	154,0	154,0	136,0	136,0	100,0	99,0

2.2.2.2.4 Efeito do nível de dose na eficácia

Os dados dos grupos de dose LDSD e SDSD foram agrupados para a análise primária pré-especificada com base em imunogenicidade semelhante após uma primeira dose LD ou primeira dose SD com base em dados de anticorpos de ligação à proteína Spike usando ELISA padronizado.

A estimativa pontual de eficácia contra COVID-19 foi maior no grupo LDSD do que no grupo SDSD: 90,05% (IC 95,84%: 65,84%, 97,10%) em comparação com 62,10% (IC 95,84%: 39,96%, 76,08%). Os títulos médios geométricos de anticorpos do grupo LDSD foram maiores após duas doses em comparação com o grupo SDSD entre os ensaios (anticorpos contra proteína Spike, contra RBD, ensaio de pseudoneutralização, e ensaio de anticorpos neutralizantes *in vivo* (nAb *in vivo*)). Este achado é consistente com o nível mais alto de eficácia observado neste grupo.

Os mecanismos potenciais pelos quais uma dose inicial (primária) mais baixa pode levar a uma melhor proteção contra uma segunda dose de reforço inclui o potencial para uma resposta de células T CD4 de maior avidéz ou troca preferencial de diferenciação de células B para células de memória de longo prazo em vez de células de plasma (Billeskov et al 2017). O papel da indução de níveis mais baixos de anticorpos anti-vetor adenoviral não pode ser descartado, embora os títulos de anticorpos neutralizantes anti-ChAdOx1 no momento da segunda dose não se correlacionaram com a resposta do pico de anticorpos específicos após a segunda vacinação medida por ELISA padronizado 28 dias após a segunda dose em adultos de 18 a 55 anos de idade (Barrett et al 2020).

2.2.2.2.5 Efeito do intervalo de dose na eficácia

A contribuição do intervalo entre as doses na resposta imune de um esquema de 2 doses de AZD1222 foi explorado no conjunto de dados. Os picos de títulos de anticorpos de ligação após a primeira e a segunda doses foram analisados por intervalo de dose para SDSD e LDSD (Tabela 2.2.2.2.5-1). Para o grupo SDSD, após o início de respostas imunes semelhantes à primeira dose, há uma tendência clara de que intervalos de dose mais longos estão associados a respostas mais altas induzidas pela segunda dose. O mesmo padrão é refletido nas respostas para nAb (Tabela 2.2.2.2.5-2). O número de participantes com os resultados disponíveis no LDSD foi geralmente baixo, com poucos resultados dos participantes com intervalos de dosagem mais curtos contribuindo. No entanto, comparando os grupos SDSD e LDSD com mesmo intervalo entre as doses, a resposta imune após a segunda dose foi semelhante. Estes dados sugerem que, considerando que o intervalo médio entre as doses no grupo LDSD foi de 12 semanas em comparação com 5 semanas no grupo SDSD no Brasil e 10 semanas no SDSD no Reino Unido, os níveis mais elevados de imunogenicidade gerados no grupo LDSD foram mais influenciados pelo intervalo do que pelo nível de dose.

A eficácia da vacina foi analisada por intervalos de dose para o grupo SDSD (Tabela 2.2.2.2.5-3) e, embora os números sejam baixos, a tendência observada na eficácia da vacina é consistente com o que seria esperado com base na imunogenicidade observada associada a doses administradas com intervalos mais longos.

Tabela 2.2.2.2.5-1. Quantificação de níveis de anticorpo Spike Sars-Cov-2 para diferentes esquemas (nível e intervalo de dose (soronegativos na linha de base)).

Janela da visita	Estatística	SDSD				LDS			
		AZD1222				AZD1222			
		< 6 sem	6-8 sem	9-11 sem	≥ 12 sem	< 6 sem	6-8 sem	9-11 sem	≥ 12 sem
		N=677	N=239	N=169	N=235	N=3	-	N=126	N=168
Basal	N	481	137	110	154	3	NA	30	35
	GMT	60,51	58,02	48,79	52,98	50,92	NA	64,09	52,42
	IC 95% for GMT	(54,1, 67,7)	(46,3, 72,6)	(39,6, 60,1)	(44,4, 63,2)	(3,9, 669,2)	NA	(40,4, 101,6)	(37,7, 72,9)
	Min, Max	16,5, 71694,0	16,5, 7228,0	16,5, 4497,0	16,5, 827,0	16,5, 127,0	NA	16,5, 565,0	16,5, 304,0
Dia 28 após a primeira dose	N	479	99	87	152	3	NA	30	35
	GMT	8734,08	7295,54	7492,98	8618,17	7496,44	NA	4803,21	6750,27
	IC 95% for GMT	(7883,1, 9676,9)	(5857,4, 9086,7)	(5885,1, 9540,2)	(7195,4, 10322,3)	(1461,4, 38454,7)	NA	(3255,7, 7086,4)	(4184,6, 10889,0)
	Min, Max	16,5, 126108,0	426,0, 84533,0	46,0, 82133,0	93,0, 263135,0	3922,0, 14622,0	NA	268,0, 35010,0	51,0, 85889,0
Dia 28 após a segunda dose	N	443	116	106	154	3	NA	29	35
	GMT	22222,73	24363,10	34754,10	63181,59	22121,36	NA	36928,89	66274,91
	IC 95% for GMT	(20360,5, 24255,3)	(20088,5, 29547,3)	(30287,2, 39879,8)	(55180,1, 72343,4)	(8547,7, 57250,2)	NA	(24509,6, 55641,2)	(49546,6, 88651,1)
	Min, Max	101,0, 178580,0	40,0, 276501,0	3590,0, 579194,0	4612,0, 767654,0	14411,0, 30100,0	NA	3713,0, 559449,0	6456,0, 481664,0

Tabela 2.2.2.2.5-2. Quantificação de níveis de nAbs (por ensaio de pseudo-neutralização) para diferentes esquemas - nível e intervalo de dose (soronegativo na linha de base).

Janela Visita	Estatística	SDSD				LSDS			
		AZD1222				AZD1222			
		< 6 sem	6-8 sem	9-11 sem	≥ 12 sem	< 6 sem	6-8 sem	9-11 sem	≥ 12 sem
		N=677	N=239	N=169	N=235	N=3	-	N=126	N=168
Basal	N	246	131	100	152	1	NA	74	94
	GMT	20,000	20,434	20,000	20,000	20,000	NA	20,000	20,000
	IC 95% for GMT	(NE, NE)	(19,58, 21,32)	(NE, NE)	(NE, NE)	(NE, NE)	NA	(NE, NE)	(NE, NE)
	Min, Max	20,00, 20,00	20,00, 333,72	20,00, 20,00	20,00, 20,00	20,00, 20,00	NA	20,00, 20,00	20,00, 20,00
Dia 28 após a primeira dose	N	243	109	91	132	1	NA	64	80
	GMT	50,565	53,040	59,106	65,783	113,219	NA	55,945	53,981
	IC 95% for GMT	(43,44, 58,86)	(42,00, 66,97)	(45,64, 76,55)	(52,67, 82,17)	(NE, NE)	NA	(39,97, 78,31)	(40,23, 72,44)
	Min, Max	20,00, 5440,37	20,00, 2061,91	20,00, 1961,43	20,00, 1634,36	113,22, 113,22	NA	20,00, 1949,54	20,00, 3178,41
Dia 28 após a segunda dose	N	202	112	94	141	1	NA	71	82
	GMT	105,373	177,862	199,164	268,381	352,541	NA	206,552	212,692
	IC 95% for GMT	(88,67, 125,22)	(145,13, 217,97)	(165,55, 239,60)	(221,71, 324,87)	(NE, NE)	NA	(160,31, 266,13)	(169,59, 266,74)
	Min, Max	20,00, 6863,67	20,00, 2350,68	20,00, 2142,76	20,00, 7725,75	352,54, 352,54	NA	20,00, 2448,99	20,00, 2053,88

Tabela 2.2.2.2.5-3. Eficácia da vacina para a incidência do primeiro caso COVID-19 sintomático SARS-CoV-2 virologicamente confirmado ocorrendo ≥ 15 dias após a segunda dose por intervalo de dose (Conjunto de Análise de Eficácia, SDSO Soronegativo).

Intervalo de dose	Participantes com eventos, n (%)		VE (%)	IC 95% (%)	Valor p
	AZD1222 n / N (%)	Controle n / N (%)			
< 6 semanas	9 / 1702 (0,53)	19 / 1698 (1,12)	53,28	(-3,21, 78,86)	0,060
6–8 semanas	5 / 562 (0,88)	9 / 521 (1,73)	51,08	(-45,57, 83,56)	0,199
9–11 semanas	9 / 1056 (0,85)	24 / 1110 (2,16)	60,55	(15,23, 81,64)	0,017
≥ 12 semanas	4 / 1120 (0,36)	19 / 1126 (1,69)	78,79	(37,63, 92,79)	0,005

VE de AZD1222 versus controle, o IC 95% e o valor de p foram estimados com base na regressão de Poisson com variância robusta incluindo o termo como tratamento, bem como o log do tempo de acompanhamento como compensação. VE foi definido como $1 - (\text{incidência da infecção do braço AZD1222} / \text{incidência de infecção do braço controle})$ expresso como o percentual, onde a razão de risco foi derivada do modelo de regressão de Poisson com variância robusta. O IC 95% para o VE foi obtido ao fazer 1 menos o IC 95% da razão de risco derivada do modelo. O período de observação para o desfecho foi 15 dias após a primeira dose até 1 ano no estudo. Os desfechos de COVID-19 foram baseados nos eventos adjudicados.

2.2.2.2.6 Eficácia contra COVID-19 após a primeira dose

A eficácia do AZD1222 contra COVID-19 foi observada em participantes soronegativos em linha de base que receberam SD como a primeira dose com acompanhamento ≥ 22 dias após a primeira dose. A eficácia da vacina foi de 64,07% (IC de 95%: 50,53%, 73,90%). Isso incluiu participantes que mais tarde receberam uma segunda dose ou foram programados para receber uma segunda dose, e aqueles que receberam apenas uma única dose. Da mesma forma, a eficácia da vacina em participantes soronegativos no início do estudo que receberam uma LD como a primeira dose com acompanhamento ≥ 22 dias após a primeira dose foi 70,15% (IC 95%: 43,22%, 84,30%).

Uma curva de incidência cumulativa do tempo até o primeiro caso de COVID-19 sintomático com SARS-CoV-2 virologicamente confirmado, ocorrendo ≥ 22 dias após a primeira dose mostra divergência da curva para o grupo AZD1222 (grupo soronegativo Dose 1 SD) do grupo de controle após a primeira dose (Figura 2.2.2.2.6-1). Uma curva de incidência cumulativa para o grupo soronegativo da primeira dose LD mostra que a curva para o grupo AZD1222 não diverge até aproximadamente 75 dias após a primeira dose (Figura 2.2.2.2.6-2) devido à baixa incidência da doença neste grupo numericamente menor.

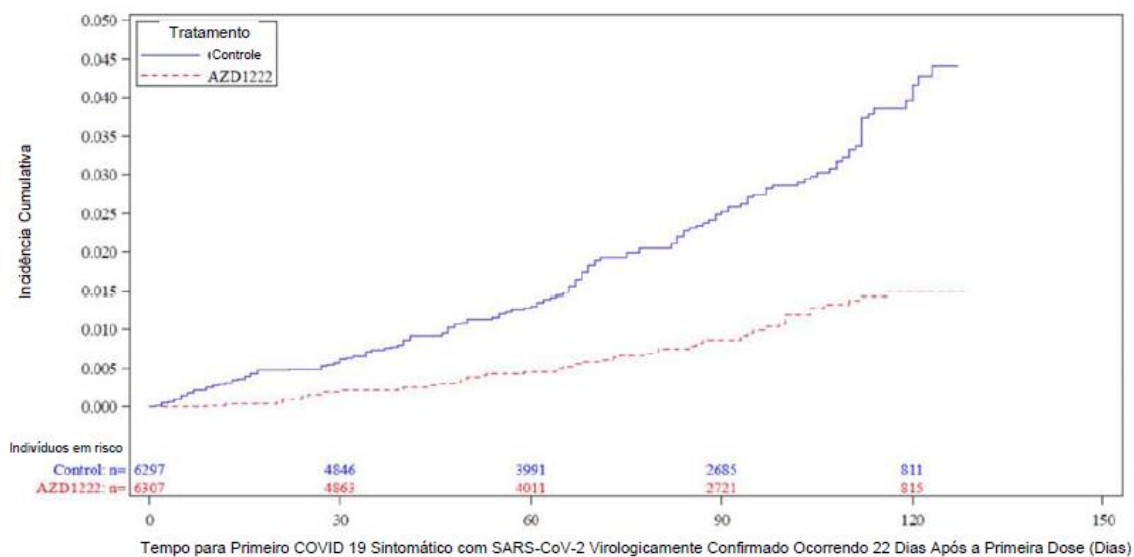


Figura 2.2.2.2.6-1. Gráfico de incidência cumulativa de tempo até o primeiro COVID-19 SARS-CoV-2 virologicamente confirmado, ocorrendo 22 dias após a primeira dose da intervenção do estudo (Dose 1, conjunto de análise de eficácia SD soronegativos).

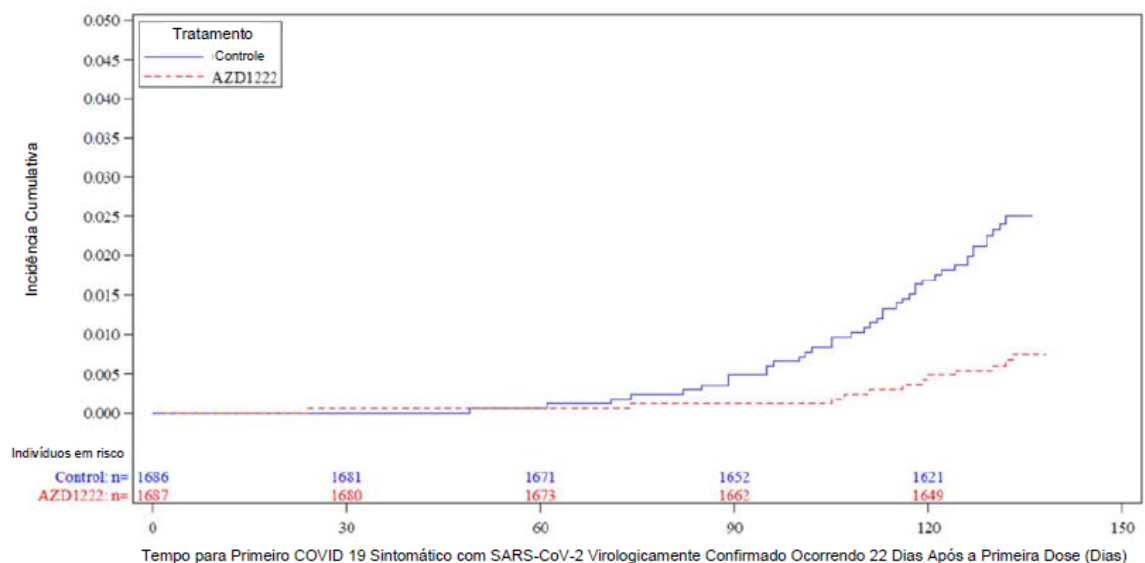


Figura 2.2.2.2.6-2. Gráfico da Incidência Cumulativa para Tempo para Primeiro COVID-19 com SARS-CoV-2 Virologicamente Confirmado Ocorrendo 22 Dias Após a Primeira Dose da Intervenção do Estudo (Dose 1 LD Soronegativo para Conjunto de Análise de Eficácia).

O tempo para a primeira ocorrência de COVID-19 com SARS-CoV-2 virologicamente confirmado ≥ 22 dias após a primeira dose da intervenção do estudo, em dias, foi calculado da seguinte forma: Data do teste de SARS-CoV-2 virologicamente confirmado - (data da primeira dose da intervenção do estudo + 22) + 1. Para participantes censurados, o tempo de censura é da data da primeira dose de intervenção do estudo + 22 até o último tempo observado durante o período de análise. O período de observação para o ponto

final foi de 22 dias após a primeira dose até 1 ano no estudo. Os eventos COVID-19 são eventos adjudicados com base em resultados confirmados virologicamente de RT-PCR ou outro ácido nucleico teste de amplificação.

Uma análise também foi conduzida na população de eficácia total (ou seja, qualquer dose para eficácia no conjunto de análise, para qualquer situação sorológica), que recebeu pelo menos uma dose com acompanhamento desde a primeira dose. A eficácia da vacina AZD1222 foi de 52,69% (IC 95%: 40,52%, 62,37%) contra COVID-19 neste grupo de participantes.

2.2.2.2.7 Proteção após a primeira dose – análises adicionais

Uma análise *ad hoc* foi conduzida para determinar se a imunidade protetora foi induzida pela primeira dose (Tabela 2.2.2.2.7-1). O tempo de acompanhamento começou 22 dias após a primeira dose e foi censurado no momento da segunda dose; participantes que não receberam uma segunda dose foram censurados no momento do corte de dados, descontinuação ou evento COVID-19. Para aqueles participantes que receberam SD como sua primeira dose, a eficácia da vacina foi demonstrada entre 22 dias após a primeira dose até a segunda dose em um nível semelhante ao observado após a conclusão do regime de dose de SDS (62,10%, 95,84% CI: 39,96%, 76,08%; Tabela 2.2.2.2.2-1). Durante o período subsequente, os gráficos de incidência cumulativa de 12 semanas mostram divergência, mas a quantidade de dados é muito limitada além deste ponto. Isso indica que a primeira dose de SD fornece imunidade protetora e que esta ofereceria proteção até que a segunda dose fosse administrada com até 12 semanas de duração. De fato, respostas mediadas por células T, medidas pelas respostas IFN γ por ELISpot com pico após uma primeira dose pode contribuir para a proteção da doença COVID-19 sintomática ou grave após uma dose única.

Tabela 2.2.2.2.7-1 Eficácia da vacina para a incidência do primeiro SARS CoV 2 virologicamente confirmado, sintomático COVID 19 Ocorrendo \geq 22 dias após a dose 1 para a dose 2

Conjunto de análise ^a	Participantes com eventos				VE (%)	IC 95%	Valor de p
	AZD1222		Controle				
	N	n (%)	N	n (%)			
Dose 1 SD	6310	15 (0,24)	6296	52 (0,83)	71,30	(49,02, 83,84)	<0,001
Dose 1 LD	1688	9 (0,53)	1686	8 (0,47)	-12,00	(-189,20, 56,63)	0,815

^a Inclui participantes que eram soronegativos no basal.

VE de AZD1222 versus controle, o IC 95% e o valor de p foram estimados com base na regressão de Poisson com variância robusta incluindo o termo como código do estudo e grupo etário na triagem (18-55 anos, 56-69 anos e \geq 70 anos) como covariáveis, bem como o log do tempo de acompanhamento como compensação. VE foi definido como 1-(incidência da infecção do braço AZD1222 / incidência de infecção do braço controle) expresso como o percentual, onde a razão de risco foi derivada do modelo de regressão de Poisson com variância robusta. O IC 95% para o VE foi obtido ao fazer 1 menos o IC 95% da razão de risco derivada do modelo.

O tempo de acompanhamento começando 22 dias após a 1ª dose e antes da 2ª dose, ou evento, ou descontinuação, ou corte de dados, o que ocorrer antes. Participantes que receberam apenas sua primeira dose também são incluídos na análise até o evento, descontinuação ou corte de dados, o que ocorrer primeiro.

2.2.2.2.8 Eficácia contra internação hospitalar COVID-19 e COVID-19 grave

Na data de corte de dados em 04 de novembro de 2020, um número limitado de casos de internações por COVID-19 e doença COVID-19 grave ocorreu na população de eficácia combinada; no entanto, houve uma tendência observada consistente de eficácia da vacina contra casos graves de COVID-19.

A vacina AZD1222 forneceu proteção contra a internação hospitalar COVID-19 (Classificação de gravidade da OMS ≥ 4) avaliada 22 dias após a primeira dose. A incidência de admissão hospitalar de COVID-19 ≥ 22 dias após a primeira dose foi menor em participantes soronegativos que receberam AZD1222, SD para a primeira dose, do que aqueles que receberam o placebo (0 vs 9) (Tabela 2.2.2.2.8-1).

A mesma tendência para a proteção da vacina contra a hospitalização por COVID-19 e COVID-19 grave foi observada para recebedores soronegativos de LD.

Entre os 10.000 participantes do grupo controle no conjunto de análise de qualquer dose para análise de eficácia, com acompanhamento após a primeira dose, ocorreram 16 casos de internações hospitalares por COVID-19 e 2 casos graves de COVID-19, um dos quais foi fatal. Em contraste, entre os 10.014 participantes que receberam AZD1222, houve apenas 2 casos de internações hospitalares por COVID-19 e nenhum caso de COVID-19 grave. Os dois casos de hospitalização por COVID-19 nos participantes que receberam a vacina ocorreram nos Dias 1 e 10 pós-vacinação. Depois que a resposta imune induzida pela vacina foi estabelecida após 10 dias pós-vacinação ficou mais madura, não houve hospitalizações subsequentes por COVID-19 entre os participantes que receberam a vacina.

Houve uma tendência de proteção contra COVID-19 grave, referindo-se a todas as definições de caso com uma classificação de gravidade da OMS ≥ 6 em participantes que receberam AZD1222, embora o número de casos seja muito baixo para avaliar inferencialmente a eficácia da vacina nesse nível de gravidade.

Tabela 2.2.2.2.8-1. Eficácia da Vacina contra Hospitalização por COVID-19.

População de análise	Período de tempo do desfecho	Participantes com eventos, n (%)				VE (%)	IC 97,5% ^a ou 95% ^b (%)	Valor de p
		N	AZD1222	N	Controle			
SDSD + LDSD, Soronegativo	≥ 15 dias após segunda dose	5807	0	5829	5 (0,09)	100 ^a	(-9,44, NE) ^a	0,063 ^a
Dose 1 SD, Soronegativo	≥ 22 dias após a primeira dose	6307	0	6297	9 (0,14)	100 ^a	(49,55, NE) ^a	0,004 ^a
Dose 1 LD, Soronegativo	≥ 22 dias após a primeira dose	1687	0	1686	1 (0,06)	100 ^a	(-3797,69, NE) ^a	>0,999 ^a
Qualquer dose	Após a primeira dose	10014	2 (0,02) ^c	10000	16 (0,16)	87,59 ^b	(46,03, 97,15) ^b	0,005 ^b

^a A estimativa de probabilidade máxima de VE de AZD1222 versus controle, o 97,5% exato unilateral e valor de p foram estimados com base na regressão estratificada de Poisson com Método Condicional Exato incluindo tratamento como fator, código do estudo e grupo etário na triagem (18-55, 56-69 e ≥ 70 anos) como fatores de estrato, bem como o log do número total de participantes para cada combinação e estrato. VE foi definido como 1-(incidência da infecção do braço AZD1222 / incidência de infecção do braço controle) expresso como o percentual, onde a razão de risco foi derivada do modelo de regressão de Poisson estratificado com Método Condicional Exato. O IC 97,5% para o VE foi obtido ao fazer 1 menos o IC 97,5% unilateral da razão de risco derivada do modelo.

^b VE da AZD1222 versus controle, o IC 95% e valor de p foram estimados com base na regressão de Poisson com variância robusta incluindo o termo de tratamento, bem como o log do tempo de acompanhamento como compensação. VE foi definido como 1-(incidência da infecção do braço AZD1222 / incidência de infecção do braço controle) expresso como o percentual, onde a razão de risco foi derivada do modelo de regressão de Poisson com variância robusta. O IC 95% para o VE foi obtido ao fazer 1 menos o IC 95% da razão de risco derivada do modelo.

^c Esses dois casos ocorreram nos Dias 1 e 10 após a vacinação.

Os desfechos de COVID-19 foram baseados nos eventos adjudicados. Hospitalização por COVID-19 definida como graduação de intensidade da OMS ≥ 4 com base na escala de progressão clínica da OMS.

2.2.2.2.9 Eficácia na infecção assintomática por SARS-CoV-2

Nenhuma eficácia do AZD1222 foi observada contra a infecção assintomática por SARS-CoV-2 nos grupos LDSD ou SDS D.

2.2.2.2.10 Eficácia contra COVID-19 em adultos com comorbidades na linha de base

Indivíduos com comorbidades como doenças cardiovasculares, respiratórias ou diabetes tipo 2 são fatores de risco para a progressão da doença COVID-19 e estão associados a complicações e morte. Essas condições, bem como um IMC ≥ 30 kg/m², definiram o subgrupo de comorbidades pré-especificadas.

Aproximadamente 36% dos participantes da população de eficácia primária, bem como da população geral do estudo, tinha pelo menos uma comorbidade no início do estudo. A demografia destes participantes com comorbidades foi consistente entre as duas populações de estudo. As comorbidades mais comuns foram obesidade (54,4%), hipertensão (17,4%) e asma (16,7%).

A vacina AZD1222 forneceu proteção contra COVID-19 em adultos com comorbidades de forma consistente com o nível de proteção na população geral do estudo. As estimativas de eficácia da vacina em toda a faixa de gravidade da doença COVID-19 são mostradas a partir de ≥ 15 dias após a segunda dose (Tabela 2.2.2.2.10-1) e ≥ 22 dias após a primeira dose SD (Tabela 2.2.2.2.10-2).

Tabela 2.2.2.2.10-1. Eficácia da vacina para incidência de casos de COVID-19 ocorrendo ≥ 15 dias após a segunda dose em adultos com comorbidades na linha de base (SDSD + LDS D Soronegativo para o Conjunto de Análise de Eficácia).

Definição de caso de COVID-19	Participantes com eventos, n (%)		VE (%)	IC 95% ^a ou 97,5% ^b	Valor de p nominal
	AZD1222 (N=2070)	Controle (N=2133)			
COVID-19 (definição primária de caso)	11 (0,53)	43 (2,02)	73,43 ^a	(48,49, 86,29) ^a	<0,001 ^a
COVID-19 hospitalização	0	3 (0,14)	100 ^b	(-149,36, NE) ^b	0,261 ^b
COVID-19 doença grave	0	1 (0,05)	100 ^b	(-3918,70, NE) ^b	>0,999 ^b
COVID-19 necessitando UTI	0	0	-	-	-
COVID-19 morte	0	0	-	-	-

^a VE de AZD1222 versus controle, o IC 95% e o valor de p foram estimados com base na regressão de Poisson com variância robusta incluindo o termo como tratamento, bem como o log do tempo de acompanhamento como compensação. VE foi definido como 1-(incidência da infecção do braço AZD1222 / incidência de infecção do braço controle) expresso como o percentual, onde a razão de risco foi derivada do modelo de regressão de Poisson com variância robusta. O IC 95% para o VE foi obtido ao fazer 1 menos o IC 95% da razão de risco derivada do modelo.

^b A estimativa de probabilidade máxima de VE de AZD1222 versus controle, o 97,5% exato unilateral e valor de p foram estimados com base na regressão estratificada de Poisson com Método Condicional Exato incluindo tratamento como fator, código do estudo e grupo etário na triagem (18-55, 56-69 e ≥ 70 anos) como fatores de estrato, bem como o log do número total de participantes para cada combinação e estrato. VE foi definido como 1-(incidência da infecção do braço AZD1222 / incidência de infecção do braço controle) expresso como o percentual, onde a razão de risco foi derivada do modelo de regressão de Poisson estratificado com Método Condicional Exato. O IC 97,5% para o VE foi obtido ao fazer 1 menos o IC 97,5% unilateral da razão de risco derivada do modelo.

Comorbidades no basal = Sim se qualquer comorbidade (IMC \geq 30 kg/m² no basal, distúrbio cardiovascular ou diabetes) for Sim.

O período de observação para o desfecho foi 15 dias após a primeira dose até 1 ano no estudo.

Os desfechos de COVID-19 foram baseados nos eventos adjudicados.

Tabela 2.2.2.2.10-2. Eficácia da vacina para incidência de casos de COVID-19 ocorrendo \geq 22 dias após a primeira dose em adultos com comorbidades (Dose 1 SD Soronegativo para o Conjunto de Análise de Eficácia).

Definição de caso de COVID-19	Participantes com eventos, n (%)		VE (%)	IC 95% ^a ou 97,5% ^b	Valor de p nominal
	AZD1222 (N=2322)	Controle (N=2382)			
COVID-19 (definição primária de caso)	19 (0,82)	60 (2,52)	66,10 ^a	(43,27, 79,75) ^a	<0,001 ^a
COVID-19 hospitalização	0	4 (0,17)	100 ^b	(-55,40, NE) ^b	0,132 ^b
COVID-19 doença grave	0	0	-	-	-
COVID-19 necessitando UTI	0	0	-	-	-
COVID-19 morte	0	0	-	-	-

^a VE de AZD1222 versus controle, o IC 95% e o valor de p foram estimados com base na regressão de Poisson com variância robusta incluindo o termo como tratamento, bem como o log do tempo de acompanhamento como compensação. VE foi definido como 1-(incidência da infecção do braço AZD1222 / incidência de infecção do braço controle) expresso como o percentual, onde a razão de risco foi derivada do modelo de regressão de Poisson com variância robusta. O IC 95% para o VE foi obtido ao fazer 1 menos o IC 95% da razão de risco derivada do modelo.

^b A estimativa de probabilidade máxima de VE de AZD1222 versus controle, o 97,5% exato unilateral e valor de p foram estimados com base na regressão estratificada de Poisson com Método Condicional Exato incluindo tratamento como fator, código do estudo e grupo etário na triagem (18-55, 56-69 e \geq 70 anos) como fatores de estrato, bem como o log do número total de participantes para cada combinação e estrato. VE foi definido como 1-(incidência da infecção do braço AZD1222 / incidência de infecção do braço controle) expresso como o percentual, onde a razão de risco foi derivada do modelo de regressão de Poisson estratificado com Método Condicional Exato. O IC 97,5% para o VE foi obtido ao fazer 1 menos o IC 97,5% unilateral da razão de risco derivada do modelo.

Comorbidades no basal = Sim se qualquer comorbidade (IMC \geq 30 kg/m² no basal, distúrbio cardiovascular ou diabetes) for Sim.

O período de observação para o desfecho foi 15 dias após a primeira dose até 1 ano no estudo.

Os desfechos de COVID-19 foram baseados nos eventos adjudicados.

2.2.2.2.11 Eficácia contra COVID-19 em adultos mais velhos (\geq 65 anos de idade)

A partir do corte de dados em 04 de novembro de 2020, um baixo número de adultos mais velhos \geq 65 anos de idade (660 participantes no total) foram inscritos e incluídos na população de eficácia primária (SDSD soronegativo + LDSO soronegativo para o conjunto de análise de eficácia) (N = 341 para AZD1222 e N = 319 para controle). O tempo de acompanhamento disponível também era limitado para este grupo de adultos mais velhos na análise de eficácia combinada.

A duração mediana do acompanhamento após a primeira dose foi de 71,0 dias e 15 dias após a segunda dose foi de 20,0 dias. Uma grande proporção (85%) de adultos mais velhos recebeu sua segunda dose < 6 semanas após a primeira. Um número limitado de casos COVID-19 havia se acumulado no momento do corte de dados. O número total de casos COVID-19 na população de eficácia total (Qualquer Dose para Eficácia Conjunto de análise) que ocorreu a qualquer momento após a primeira dose foi de 10, com 2 (0,21%)

no Grupo AZD1222 e 8 (0,89%) no grupo Controle (Tabela 2.2.2.2.15-1). Na vacina AZD1222 grupo, nenhuma hospitalização por COVID-19 ou casos graves de COVID-19 foi relatado em idosos adultos, enquanto no grupo Controle, 2 dos 8 casos necessitaram de hospitalização. Estes dados iniciais sugerem que a vacina AZD1222 pode fornecer proteção contra COVID-19 em idosos, no entanto, esses resultados ainda precisam ser confirmados.

Tabela 2.2.2.2.15-1. Eficácia da Vacina para Incidência de Casos de COVID-19 Após a Primeira Dose em Adultos > 65 Anos de Idade (Conjunto de Análise de Eficácia, Qualquer Dose, Qualquer Condição de Sorologia).

Definição de caso de COVID-19	Participantes com eventos, n (%)		VE (%)	IC 95% ^a ou 97,5% ^b	Valor de p nominal
	AZD1222 (N = 950)	Controle (N= 894)			
COVID-19 (definição primária de caso)	2 (0,21)	8 (0,89)	76,43 ^a	(-11,01, 94,99) ^a	0,068 ^a
COVID-19 hospitalização	0	2 (0,22)	100 ^b	(-401,07, NE) ^b	0,470 ^b
COVID-19 doença grave	0	0	-	-	-
COVID-19 necessitando UTI	0	0	-	-	-
COVID-19 morte	0	0	-	-	-

^a VE de AZD1222 versus controle, o IC 95% e o valor de p foram estimados com base na regressão de Poisson com variância robusta incluindo o termo como tratamento, bem como o log do tempo de acompanhamento como compensação. VE foi definido como 1-(incidência da infecção do braço AZD1222 / incidência de infecção do braço controle) expresso como o percentual, onde a razão de risco foi derivada do modelo de regressão de Poisson com variância robusta. O IC 95% para o VE foi obtido ao fazer 1 menos o IC 95% da razão de risco derivada do modelo.

^b A estimativa de probabilidade máxima de VE de AZD1222 versus controle, o 97,5% exato unilateral e valor de p foram estimados com base na regressão estratificada de Poisson com Método Condicional Exato incluindo tratamento como fator, código do estudo e grupo etário na triagem (18-55, 56-69 e ≥70 anos) como fatores de estrato, bem como o log do número total de participantes para cada combinação e estrato. VE foi definido como 1-(incidência da infecção do braço AZD1222 / incidência de infecção do braço controle) expresso como o percentual, onde a razão de risco foi derivada do modelo de regressão de Poisson estratificado com Método Condicional Exato. O IC 97,5% para o VE foi obtido ao fazer 1 menos o IC 97,5% unilateral da razão de risco derivada do modelo.

O período de observação para o desfecho foi 22 dias após a primeira dose até 1 ano no estudo.

Os desfechos de COVID-19 foram baseados nos eventos adjudicados.

2.2.2.2.12 Eficácia por país

Para a população de análise de eficácia primária (SDSD + LDSD, soronegativos), na linha de base as características eram comparáveis para participantes no Reino Unido e no Brasil. Algumas diferenças foram observadas no que diz respeito à demografia, especialmente para idade e raça. Participantes no Reino Unido eram um pouco mais velhos, com mediana de idade de 42 anos (variação, 18 a 86 anos) e 7,4% de participantes ≥ 65 anos de idade, quando comparados aos participantes no Brasil, com mediana de idade de 37 anos (variação, 19 a 84 anos) e 3,1% dos participantes ≥ 65 anos de idade. A porcentagem de participantes brancos foi maior no Reino Unido (92,1%) do que no Brasil (65,8%). Em geral o Brasil tinha uma população mais diversificada racialmente, com 12,6% de outros, 11,11% de negros e 7,7% de pardos.

O intervalo de dose e os níveis de dose para a população de análise de eficácia primária também foram diferentes entre os 2 países. Os participantes no Reino Unido tiveram um intervalo de dose maior do que participantes no Brasil: 51,5% dos participantes no Reino Unido tiveram um intervalo de dose ≥ 12 semanas (8,0% no Brasil), enquanto 60,5% dos participantes no Brasil tiveram um intervalo de dose < 6 semanas (12,1% no Reino Unido). No Reino Unido, aproximadamente dois terços dos participantes (63,5%) receberam SDSA e um terço (36,5%) recebeu LDSA; no Brasil, todos os participantes receberam SDSA. Em ambos os países, a vacina AZD1222 forneceu proteção contra COVID-19 em participantes soronegativos no início do estudo que receberam SDSA ou LDSA com acompanhamento ≥ 15 dias após a segunda dose. A eficácia da vacina foi geralmente semelhante para o Reino Unido e Brasil populações (Tabela 2.2.2.2.12-1).

Tabela 2.2.2.2.12-1. Eficácia da Vacina para Incidência de Casos de COVID-19 Ocorrendo ≥ 15 Dias Após a Segunda Dose em Adultos em UK e no Brasil (Conjunto de Análise de Eficácia, SDSA + LDSA Soronegativo).

Definição de caso COVID-19	Participantes com eventos, n (%)		VE (%)	IC 95% ^a ou 97,5% ^b	Valor de p nominal
	AZD1222	Controle			
UK	N = 3744	N= 3804			
COVID-19 (definição primária de caso)	18 (0,48)	68 (1,79)	73,52 ^a	(55,50, 84,24) ^a	<0,001 ^a
COVID-19 hospitalização	0	2 (0,05)	100 ^b	(-440,99, NE) ^b	0,508 ^b
COVID-19 doença grave	0	1 (0,03)	100 ^b	(-3862,50, NE) ^b	>0,999 ^b
COVID-19 necessitando UTI	0	0	-	-	-
COVID-19 morte	0	0	-	-	-
BRASIL	N = 2063	N = 2025			
COVID-19 (definição primária de caso)	12 (0,58)	33 (1,63)	64,17 ^a	(30,65, 81,49) ^a	0,002 ^a
COVID-19 hospitalização	0	3 (0,15)	100 ^b	(-137,54, NE) ^b	0,243 ^b
COVID-19 doença grave	0	0	-	-	-
COVID-19 necessitando UTI	0	0	-	-	-
COVID-19 morte	0	0	-	-	-

^a VE de AZD1222 versus controle, o IC 95% e o valor de p foram estimados com base na regressão de Poisson com variância robusta incluindo o termo como tratamento, bem como o log do tempo de acompanhamento como compensação. VE foi definido como 1-(incidência da infecção do braço AZD1222 / incidência de infecção do braço controle) expresso como o percentual, onde a razão de risco foi derivada do modelo de regressão de Poisson com variância robusta. O IC 95% para o VE foi obtido ao fazer 1 menos o IC 95% da razão de risco derivada do modelo.

^b A estimativa de probabilidade máxima de VE de AZD1222 versus controle, o 97,5% exato unilateral e valor de p foram estimados com base na regressão estratificada de Poisson com Método Condicional Exato incluindo tratamento como fator, código do estudo e grupo etário na triagem (18-55, 56-69 e ≥ 70 anos) como fatores de estrato, bem como o log do número total de participantes para cada combinação e estrato. VE foi definido como 1-(incidência da infecção do braço AZD1222 / incidência de infecção do braço controle) expresso como o percentual, onde a razão de risco foi derivada do modelo de regressão de Poisson estratificado com Método Condicional Exato. O IC 97,5% para o VE foi obtido ao fazer 1 menos o IC 97,5% unilateral da razão de risco derivada do modelo.

O período de observação para o desfecho foi 15 dias após a primeira dose até 1 ano no estudo.

Os desfechos de COVID-19 foram baseados nos eventos adjudicados.

2.2.3 Resultados de Imunogenicidade

2.2.3.1 Avaliação da Imunogenicidade Humoral

A imunogenicidade humoral foi analisada usando um imunoensaio multiplexado validado no qual a expressão das respostas às proteínas virais Spike (S) e ao domínio de ligação ao receptor (RBD) foi quantificada, e um ensaio validado de pseudoneutralização usando uma plataforma de vetor lentiviral em IC50, além de um teste qualificado de neutralização *in vivo* (nAb) usando uma cepa SARS-CoV-2 derivada de SARS-CoV-2 Victoria/1/2020 para quantificação da diluição de Neutralização 50%. Os testes de neutralização *in vivo* foram realizados para complementar os resultados de anticorpos neutralizantes (nAb) do ensaio de pseudoneutralização.

2.2.3.2 Taxa de soroconversão

A taxa de soroconversão (aumento ≥ 4 vezes da linha de base) por anticorpos de ligação anti-S foi $\geq 98\%$ em 28 dias após a primeira dose e $> 99\%$ em 28 dias após a segunda dose para participantes soronegativos na linha de base no conjunto de análise de imunogenicidade combinado (SDSD + LDS), bem como em ambos os conjuntos de análise SDSD e LDS. Uma tendência semelhante foi observada para nAb. A taxa de soroconversão com um ensaio de neutralização *in vivo* foi alta ($> 80\%$) em 28 dias após a primeira dose e $> 99\%$ em 28 dias após a segunda dose no conjunto de análise.

2.2.3.3 Quantificação de títulos de Anti-S e nAb

Para participantes soronegativos no início do estudo no conjunto de análise de imunogenicidade combinada (SDSD + LDS), um aumento nos anticorpos de ligação à proteína S foi observado 28 dias após a primeira dose (aumento médio geométrico, GMFR = 143,4) com um aumento adicional aos 28 dias após a segunda dose (GMFR = 524,3).

Os participantes soropositivos na linha de base também tiveram aumento de respostas de ligação à proteína S após uma primeira dose, com um GMFR = 12,8 (IC 95%: 7,0, 23,5) acima dos valores de linha de base. Em contraste com a linha de base do grupo soronegativo, os níveis de anticorpos não aumentaram ainda mais por uma segunda dose, demonstrando um ‘platô imunológico’.

A média geométrica dos títulos (GMT) de anticorpos de ligação à proteína S no conjunto de análise SDSD (linha de base de participantes soronegativos) foi numericamente maior após a primeira dose em comparação com a GMT para o conjunto de análise LDS. Os títulos do teste de pseudoneutralização para nAb foram semelhantes entre os níveis de dose após a primeira dose.

Após a segunda dose, a GMT aumentou ainda mais para os conjuntos de análise SDSD e LDS, com uma GMT numericamente mais alta para o regime LDS (Tabela 17). Esta resposta aumentada para o regime LDS foi consistente em todos os ensaios para nAb de pseudoneutralização, nAb *in vivo* e anti-RBD.

2.2.3.4 Resposta imunológica humoral por subcategorias

Uma forte indução de imunogenicidade humoral, medida por anti-S, anti-RBD e nAb para SARS-CoV-2, foi observada após a primeira e a segunda dose de AZD1222 para todos os subgrupos de comorbidades no início do estudo, de país e de idade na triagem. A taxa de soroconversão após a primeira dose e a segunda dose foi consistente com o conjunto total de análise de imunogenicidade para todos os subgrupos. Observações para anticorpo de ligação à proteína S e nAb (pseudoneutralização) para cada categoria de subgrupo são descritos abaixo.

2.2.3.5 Adultos com comorbidades na linha de base

Nenhuma diferença na imunogenicidade foi observada na subcategoria de participantes com comorbidade em comparação com aqueles sem comorbidade, ao examinar o anticorpo de ligação e nAb GMTs após a primeira e a segunda dose.

Respostas obtidas no ensaio de neutralização *in vivo* confirmaram este achado, com GMTs = 185,36 e 594,53 AU/mL após a primeira e a segunda dose de AZD1222, respectivamente, no conjunto de análise SDS + LDS sem comorbidade e GMT = 169,52 e 516,65 AU/mL, respectivamente, no conjunto de análise SDS + LDS com comorbidade no início do estudo.

2.2.3.6 Análise de resultados por país

Níveis semelhantes de anticorpo de ligação à proteína S foram induzidos após a primeira dose na população estudada dos países Reino Unido, Brasil e Sul África no conjunto de análise SDS, onde as comparações podem ser mais bem feitas devido ao uso deste nível de dose em todos os países. Após a segunda dose, a GMT para anticorpos de ligação à proteína S aumentou ainda mais para os indivíduos de cada país, embora o GMT observado no Brasil tenha sido numericamente menor em comparação com o Reino Unido e a África do Sul. Os dados de pseudoneutralização foram igualmente mais baixos após a segunda dose nos participantes brasileiros.

As comparações entre o Reino Unido e o Brasil podem ser confundidas pelos diferentes intervalos de dose. Os títulos de nAb por pseudoneutralização na África do Sul foram altos, o que pode ser resultado do baixo número de participantes do estudo analisados no ponto de corte dos dados.

Dado que a eficácia da vacina contra COVID-19 no SDS definida no Brasil foi semelhante à observada no SDS definida no Reino Unido (64,17% e 60,35%), as diferenças na indução de anticorpos de ligação a S observadas a um nível específico, por país, parecem não ser clinicamente significativas.

2.2.3.7 Adultos mais velhos (≥ 65 anos de idade)

A GMT para anticorpos de ligação à proteína S foi numericamente mais baixa em adultos ≥ 65 anos de idade do que em adultos mais jovens após a primeira e a segunda doses. Da mesma forma, GMTs para nAb (pseudoneutralização) foram mais baixas nos adultos mais

velhos. A maioria dos participantes ≥ 65 anos de idade teve um intervalo de dose de < 6 semanas, o que pode ter contribuído para os títulos numericamente mais baixos observados.

Os títulos de anticorpos de ligação à proteína S observados em adultos mais velhos foram semelhantes aos títulos em participantes brasileiros para os quais a eficácia da vacina foi de 64,17%, e consistente com a eficácia observada para todos os outros subgrupos.

Embora os títulos absolutos de ligação e de anticorpos neutralizantes tendem a ser mais baixos em adultos mais velhos, o significado clínico desta observação é atualmente desconhecido.

2.2.3.8 Conclusões sobre imunogenicidade

Os resultados mostram que a vacina AZD1222 promove uma indução de imunogenicidade humoral, quantificada por resposta humoral anti-S, anti-RBD e nAb para SARS-CoV-2. Isso foi observado no conjunto de análise de imunogenicidade combinada (SDSD + LDSD), e nos conjuntos de análises SDSD e LDSD separados.

2.2.4 Avaliação de segurança

A avaliação da segurança de AZD1222 foi também baseada na análise provisória dos resultados combinados de 4 estudos em andamento (Estudo COV001, Estudo COV002, Estudo COV003 e Estudo COV005). Esta análise agrupada provisória foi conduzida com 23.745 participantes no Conjunto de Análise de Segurança para Qualquer Dose, incluindo 12.021 que receberam pelo menos 1 dose de AZD1222 e 11.723 que receberam pelo menos 1 dose de controle, com um acompanhamento médio de 105 dias no Grupo AZD1222 e 104 dias no grupo controle.

A segurança foi avaliada em todos os estudos pela avaliação de eventos adversos (EAs ou EAs) solicitados comumente associados a vacinações, EAs não solicitados, eventos adversos graves (EAGs), incluindo mortes, e eventos adversos de interesse especial (EAIEs). Os testes laboratoriais clínicos de bioquímica e hematologia também foram avaliados para um subconjunto de participantes nos estudos COV001, COV002 e COV005.

A maioria dos participantes tinha idades entre 18 e 64 anos (91,1%), com 8,9% dos participantes com 65 anos ou mais. No geral, na população de segurança, 55,8% eram mulheres, 44,1% eram homens, 75,7% eram brancos, 10,2% eram negros, 4,1% eram mestiços, 3,4% eram asiáticos e 6,5% foram relatados como sendo de outras raças. A maioria dos participantes (95,1%) era soronegativa no início do estudo. Aproximadamente um terço dos participantes tinha uma comorbidade no início do estudo. As características demográficas e basais foram geralmente semelhantes entre os participantes que receberam AZD1222 e os tratamentos de controle.

Os estudos excluíram mulheres grávidas/amamentando, participantes com imunodeficiência grave e indivíduos com doença subjacente grave. Um subconjunto de participantes com HIV diagnosticado ao início do estudo foi incluído nos estudos COV002 e COV003; no entanto, esses participantes foram excluídos da análise conjunta.

2.2.4.1 Eventos Adversos Solicitados

Alterações no local de aplicação da vacina e EAs sistêmicos foram relatados por 74,7% e 73,0% dos participantes avaliados, respectivamente, nos primeiros 7 dias após qualquer dose de AZD1222. No grupo controle, alteração no local de aplicação e EAs sistêmicos foram relatados por 50,4% e 59,6% dos participantes, respectivamente (Tabela 24).

Os EAs solicitados no local da aplicação, mais frequentemente relatados nos 7 dias após qualquer dose de AZD1222 foram sensibilidade (63,7% vs 39,5% no controle) e dor (54,2% vs 36,7% no controle); outros EAs no local da aplicação solicitados e relatados em $\geq 10\%$ dos participantes do AZD1222 foram rubor (17,7% vs 14,5% no controle), eritema (14,0% vs 8,8% no controle), prurido (12,7% vs 7,5% no controle) e edema (10,0% vs 5,8% no controle). Os EAs sistêmicos solicitados mais frequentemente relatados, dentro de 7 dias após qualquer dose de AZD1222 foram fadiga (53,1% vs 38,2% no controle) e cefaleia (52,6% vs 39,0% no controle); outros EAs solicitados sistêmicos frequentemente relatados foram mialgia (44,0% vs 21,6% no controle), mal-estar (44,2% vs 20,2% no controle), sensação de febre (33,6% vs 10,7% no controle), calafrios (31,9% vs 8,3% no controle), artralgia (26,4% vs 12,4% no controle), náusea (21,9% vs 13,1% no controle) e febre (7,9% vs 1,2% no controle).

A maioria dos EAs solicitados após a administração de AZD1222 foram de gravidade leve a moderada. Um único evento de Grau 4 foi relatado após a primeira dose no grupo AZD1222 para febre ($>40^{\circ}\text{C}$). Os EAs solicitados foram geralmente mais leves e relatados com menos frequência após a segunda dose de AZD1222 do que após a primeira dose de AZD1222.

Durante os 7 dias após a vacinação, a reatogenicidade de AZD1222 foi maior no Dia 1; alteração no sítio de aplicação da injeção e eventos sistêmicos foram relatados por 64,7% e 60,8% dos participantes, respectivamente, no Dia 1 após qualquer dose de AZD1222. A incidência de participantes que relataram alterações no local da injeção e EAs sistêmicos diminuiu para $\leq 2\%$, para a maioria dos eventos individuais, no Dia 5 ao 7, indicando que esses eventos foram autolimitados e de curta duração. A maioria dos eventos relatados no Dia 7 foram de gravidade leve ou moderada.

A reatogenicidade de AZD1222, por intervalo de dosagem foi menor em participantes tratados com intervalo de dosagem de < 6 semanas, em comparação com participantes tratados em intervalos de dosagem > 6 semanas. A incidência de alterações no local da injeção e EAs sistêmicos após a segunda dose no intervalo < 6 semanas foram de 38,0% e 36,7%, respectivamente. Para os intervalos de dosagem > 6 semanas, a incidência de EAs solicitados variou de 58,3% a 74,3% para EAs no local da injeção e 49,2% a 67,1% para EAs sistêmicos. No grupo controle, foram observados resultados semelhantes, com aumento da reatogenicidade nos intervalos de dosagem >6 semanas em comparação com o intervalo de dosagem <6 semanas. Nenhuma preocupação de segurança foi identificada para AZD1222 com base nas diferenças observadas entre os intervalos de dosagem.

Geralmente, uma atenuação modesta dos sintomas solicitados foi observada em participantes que receberam LD como sua primeira dose, em comparação com aqueles que receberam SD como sua primeira dose.

2.2.4.2 Eventos adversos não solicitados

No Conjunto de Análise de Qualquer Dose para Segurança, 37,8% dos participantes do grupo AZD1222 e 27,9% dos participantes do grupo controle relataram um EA não solicitado dentro de 28 dias após qualquer dose. A maioria dos eventos não solicitados foi de gravidade leve a moderada; a incidência de eventos com gravidade \geq Grau 3 foi de 1,9% dos participantes no grupo AZD1222 e 1,5% dos participantes no grupo controle. Para os participantes do Conjunto de Análise de Segurança da Dose 1 SD, os EAs não solicitados mais comuns foram consistentes com os EAs comumente observados após a vacinação. Dor no local de vacinação foi o evento mais comumente relatado tanto no AZD1222 quanto nos grupos de controle. Uma incidência numericamente maior nos EAs não solicitados mais comuns foi observada no grupo AZD1222, em comparação com o grupo controle. Não houve desequilíbrios notáveis observados para o termo preferido MedDRA (PTs) não comumente associados à vacinação. Os EAs não solicitados relatados com mais frequência ocorreram predominantemente em \leq 7 dias de qualquer dose; não houve EAs com uma incidência \geq 2% relatados após 7 dias para qualquer dose.

2.2.4.3 Eventos Adversos Graves (EAGs)

No Conjunto de Análise de Segurança para Qualquer Dose, menos de 1% dos participantes relatou um EAG (0,7% dos participantes no grupo AZD1222 e 0,8% dos participantes no grupo controle). Poucos participantes (5 indivíduos) relataram um EAG que foi considerado relacionado à intervenção do estudo pelo investigador.

Os seguintes EAGs (para o termo preferido MedDRA) relacionados foram relatados no grupo AZD1222: pirexia, proteína C reativa aumentada e mielite transversa. Anemia hemolítica autoimune e a mielite foram relatadas como EAGs relacionados no grupo controle. Após a data de corte, a causalidade para o EAG do aumento da proteína C reativa foi atualizada pelo investigador para não relacionada ao tratamento.

Não foram observados desequilíbrios notáveis na incidência de EAGs por Classe de Sistema de Órgãos SOC ou PT. Os EAGs relatados com mais frequência por SOC nos grupos AZD1222 e controle foram infecções e infestações (0,1% [18 participantes] no grupo AZD1222 e 0,2% [27 participantes] no grupo controle) e lesões, envenenamento e complicações do procedimento ($<0,1$ % [10 participantes] no grupo AZD1222 e 0,1% [13 participantes] no grupo controle). Não houve desequilíbrios clínicos significativos na incidência de EAGs por SOC ou PT entre AZD1222 e os grupos controle. Três casos de potenciais condições neurológicas imunomediadas foram relatados como EAGs; esses eventos também foram determinados como eventos adversos de interesse especial (EAIE) e, portanto, são discutidos abaixo.

Um total de 6 EAGs com desfecho fatal (2 no grupo AZD1222 e 4 no grupo controle) ocorreram na data de corte. Uma das mortes no grupo AZD1222 ocorreu após a data de corte (PT: neoplasia maligna); a outra morte no grupo AZD1222 foi devido a um PT de pneumonia fúngica. As 4 mortes no grupo controle foram devido a PTs de pneumonia por COVID-19, lesão craniocerebral, lesão e homicídio. Nenhum desses eventos no grupo AZD1222 ou controle foi considerado pelo investigador como relacionado à intervenção no estudo.

2.2.4.4 *Eventos adversos de interesse especial*

Eventos adversos de interesse especial (EAIEs) pré-especificados para AZD1222 incluíram eventos neurológicos, vasculares, hematológicos e imunológicos. No geral, no conjunto de análise de qualquer dose para segurança, a incidência de EAIE foi baixa (0,8% dos participantes no grupo AZD1222 e 1,1% dos participantes no grupo controle). Para todos os EAIE, não houve desequilíbrios clinicamente significativos na incidência de EAIE por categoria ou PT.

2.2.4.5 *Eventos neurológicos e potenciais condições neurológicas imunomediadas*

Dentro das categorias de eventos neurológicos e potenciais condições neurológicas imunomediadas, os PTs mais frequentemente relatados (≥ 5 participantes no grupo AZD1222) foram parestesia (0,3% [37 participantes] no grupo AZD1222 vs 0,4% [48 participantes] no grupo controle), hipoestesia (0,1% [13 participantes] no grupo AZD1222 vs 0,2% [19 participantes] no grupo controle) e fraqueza muscular (0,1% [7 participantes] no AZD1222 e 0,1% [9 participantes] no grupo controle). EAs não graves de paralisia facial ocorreram em 3 participantes no grupo AZD1222 e 3 participantes no grupo controle. No grupo controle, um participante relatou um evento não grave de parestesia perineal que o investigador considerou ser uma potencial polirradiculopatia sensorial aguda.

Três casos de potenciais condições neurológicas imunomediadas foram relatados como EAGs; 2 ($<0,1\%$) no grupo AZD1222 e 1 ($<0,1\%$) no grupo controle. Os PTs para os 2 casos no grupo AZD1222 foram mielite transversa e esclerose múltipla e, no grupo de controle, ocorreu um caso de mielite. Descrições de casos mais detalhadas são fornecidas abaixo.

O evento de mielite transversa (PT: mielite transversa) no grupo AZD1222 ocorreu em uma mulher de 37 anos com história familiar de Charcot-Marie-Tooth tipo 1a (mãe e irmão). A participante recebeu duas doses da intervenção do estudo com 77 dias de intervalo. Duas semanas após a segunda dose, a participante desenvolveu alterações sensoriais e inépcia. A ressonância magnética mostrou uma lesão compatível com mielite transversa ou infarto espinhal anterior. Um diagnóstico de desmielinização idiopática da medula espinhal de segmento curto foi sugerido.

O evento de esclerose múltipla no grupo AZD1222 ocorreu em uma mulher de 37 anos que desenvolveu sintomas sensoriais, cerca de 10 dias após a primeira (e única) vacinação. O episódio clínico durou 3 semanas. O acompanhamento posterior com ressonância magnética de coluna e cérebro mostrou uma lesão espinhal aguda e lesões cerebrais mais antigas, revelando esclerose múltipla pré-existente, mas previamente não reconhecida.

O evento de mielite no grupo de controle (MenACWY) ocorreu em um homem de 48 anos que desenvolveu mielite com início subagudo de parestesia nos membros inferiores aproximadamente 2 meses após a primeira dose da vacinação do estudo. Ele não recebeu uma segunda dose da vacina. Durante a visita de acompanhamento do Dia 90, seus sintomas estavam melhorando. Os resultados da análise de rotina do LCR estavam dentro dos limites normais, tornando menos provável uma mielite imunomediada pós-infecciosa. A história clínica e as características radiológicas eram altamente sugestivas de uma lesão

desmielinizante inflamatória espinhal isolada aguda T5 / T6 que estava em resolução. Não houve evidência de um distúrbio inflamatório do SNC mais disseminado.

2.2.4.6 Reações Imunológicas

No grupo AZD1222, um evento não grave de reação anafilática foi relatado 63 dias após a vacinação (dados em arquivo). Ocorreu durante um episódio de amigdalite tratada com antibióticos. O participante apresentou erupção cutânea e falta de ar e foi tratado com adrenalina IM e clorfenamina. Não houve hipotensão ou problemas nas vias aéreas e nenhum aumento na triptase de mastócitos.

Um evento de angioedema foi relatado 8 dias após a vacinação no grupo AZD1222. Embora não incluído como um EAIE pré-especificado, o angioedema pode ser de interesse clínico. O evento de angioedema foi não grave e ocorreu após ingestão de caranguejo (dados em arquivo).

2.2.4.7 Segurança em populações especiais

2.2.4.7.1 Perfil de segurança em indivíduos com imunodeficiência grave, doença subjacente grave e/ou não controlada

Não há informações, uma vez que foram excluídos dos estudos participantes com imunodeficiência grave e indivíduos com doença subjacente grave, portanto, ainda é necessário obter dados sobre a segurança e eficácia da vacina nessa população.

2.2.4.7.2 Perfil de segurança em mulheres grávidas e lactantes

Não há informações, uma vez que mulheres grávidas e lactantes foram excluídas dos estudos clínicos, portanto, ainda é necessário obter dados sobre a segurança e eficácia da vacina nessa população.

2.2.4.8 Uso/intercambialidade com outras vacinas

O uso da vacina covid-19 (recombinante) com outras vacinas coadministradas não foi avaliado. Também não foi avaliado o uso de outras vacinas covid-19 em esquemas *mix-and-match*.

2.2.4.9 Exacerbação da doença associada à vacina

Não houve evidência de associação entre AZD1222 e PTs relacionados a EAs de COVID-19, que foram relatados por um número inferior de participantes no grupo AZD1222 (12 participantes [0,1%]) em comparação com o grupo controle (23 participantes [0,2 %]). Dois participantes no grupo AZD1222 tiveram EAGs de COVID-19, em comparação com 13 participantes no grupo controle que tiveram eventos graves de COVID-19 ou pneumonia por COVID-19.

2.2.4.10 Outras avaliações de segurança

Os resultados laboratoriais observados por país foram consistentes com a população geral. No geral, não houve diferenças clinicamente significativas no perfil de segurança de AZD1222 por situação sorológica. O perfil de segurança para AZD1222 em participantes soropositivos não levanta nenhuma preocupação específica de segurança.

Não houve diferenças clinicamente relevantes no perfil de segurança por comorbidade, país ou subgrupo de status sorológico. O perfil de segurança de AZD1222 foi geralmente

semelhante em adultos mais velhos em comparação com adultos mais jovens com idade entre 18 e 64 anos; no entanto, os adultos mais velhos relataram EAs reatogênicos solicitados mais leves e menos frequentes em comparação com adultos mais jovens.

Foi realizada análise do efeito do paracetamol profilático nas reações adversas de qualquer gravidade nos primeiros 2 dias após a vacinação com AZD1222 mostrou reduções significativas na dor no local da injeção, sensação de febre, calafrios, dor muscular, dor de cabeça e mal-estar (Folegatti et al 2020b). Com base nos resultados deste conjunto de dados, o uso de paracetamol profilático pode reduzir a reatogenicidade em participantes que recebem AZD1222.

2.2.4.11 Conclusões de segurança

No geral, a vacinação com AZD1222 foi bem tolerada. A maioria dos EAs locais e sistêmicos solicitados foram de gravidade leve a moderada e tenderam a ser mais leves e relatados com menos frequência após a segunda dose do que após a primeira dose. Os EAs solicitados mais comuns, também determinados como reações adversas a medicamentos, foram cefaleia, náusea, mialgia, artralgia, fadiga, mal-estar, estado febril, calafrios, febre e reações locais no local da injeção (sensibilidade, dor, fulgor, eritema, prurido, edema). EAs não solicitados foram consistentes com EAs comumente observados após a vacinação. Não houve desequilíbrios notáveis observados para PTs não comumente associados à vacinação.

A incidência de EAGs foi baixa (<1%) em ambos os grupos AZD1222 e controle, sem diferença na frequência ou tipo de EAGs entre os grupos de tratamento. Um total de 6 EAGs com desfecho fatal (2 no grupo AZD1222 e 4 no grupo controle) ocorreu na data de corte. Nenhum desses eventos foi considerado relacionado à intervenção do estudo pelo investigador.

Poucos EAIEs foram relatados (0,8% dos participantes do grupo AZD1222 e 1,1% dos participantes do grupo controle). Não houve desequilíbrios clinicamente significativos na incidência de EAIEs por categoria ou PT para sugerir qualquer associação com AZD1222. Dentro das categorias de eventos neurológicos e potenciais condições neurológicas imunomediadas, os PTs mais frequentemente relatados foram parestesia, hipoestesia e fraqueza muscular. A incidência desses 3 PTs foi numericamente menor no grupo AZD1222 do que no grupo controle. EAs não graves de paralisia facial ocorreram em 3 participantes no grupo AZD1222 e 3 participantes no grupo controle. Houve 3 EAGs de eventos desmielinizantes; 2 casos no grupo AZD1222 (1 caso de mielite transversa e 1 caso de esclerose múltipla em um participante com esclerose múltipla pré-existente, mas previamente não reconhecida) e 1 caso de mielite no grupo controle. Não houve evidência de uma associação entre AZD1222 e PTs relacionados a possível doença agravada pela vacina.

Não houve diferenças clinicamente relevantes no perfil de segurança por comorbidade, país ou subgrupo de estado serológico. O perfil de segurança do AZD1222 foi geralmente semelhante em adultos mais velhos em comparação com adultos mais jovens com idade entre 18 e 64 anos; no entanto, os adultos mais velhos relataram EAs reatogênicos solicitados mais leves e menos frequentes em comparação com adultos mais jovens.

Os dados não mostraram evidências de doença agravada associada à vacina.

2.3 Previsão de envio de dados adicionais sobre eficácia e segurança

A empresa apresentou a previsão estimada de disponibilidade de dados para estudos individuais, incluindo o estudo conduzido nos EUA, e atualizações para a análise combinada de COV001, COV002, COV003 e COV005. Os dados finais dos estudos COV001, COV002, COV003 e COV005 são esperados após a conclusão do período de acompanhamento planejado, que para cada estudo é de 364 dias a partir da data da última dose.

É esperado, portanto, que sejam apresentados dados clínicos adicionais da análise combinada de estudos clínicos em março de 2021.

2.4 Estudos adicionais

Estudo Comparativo entre a vacina Oxford/AZChAdOx1 produzida pela AZ e a vacina COVISHIELD (SII-ChAdOx1 nCoV-19) produzida na Índia pela empresa Serum Institute of India Pvt. Ltd. (SIPL)

Foram apresentados dados de avaliação interina de um estudo clínico conduzido na Índia com o objetivo de avaliar a segurança da vacina COVISHIELD e a imunogenicidade de COVISHIELD em comparação com a vacina Oxford/AZChAdOx1.

Um sumário do estudo, com os resultados disponíveis até o momento da conclusão da análise é apresentado a seguir.

Título: Estudo fase 2/3, cego para o observador, randomizado e controlado para determinar a segurança e imunogenicidade de COVISHIELD (vacina COVID-19) em adultos indianos saudáveis, conduzido na Índia.

Data de início: 25/08/2020 - em andamento.

Data de corte para análise dos dados: 17/12/2020.

Objetivo primário: avaliar a segurança da vacina COVISHIELD.

Objetivo co-primário: avaliar a imunogenicidade da vacina COVISHIELD em comparação com a vacina Oxford / AZChAdOx1 nCoV-19 por IgG MSD Multiplexed Immuno-assay (MIA).

Objetivos secundários: incluíram avaliação comparativa do perfil de segurança, eficácia e da imunogenicidade de COVISHIELD em comparação com a vacina Oxford/AZ-ChAdOx1 nCoV-19 e placebo. Também foram objetivos secundários a comparação da incidência de doença sintomática COVID-19, COVID-19 grave e da incidência de infecção por SARS-CoV-2 entre os grupos tratados com a vacina COVISHIELD, Oxford/AZ-ChAdOx1 nCoV-19 e placebo.

Metodologia:

O principal critério para a inclusão dos participantes no estudo foi a idade ≥ 18 anos. Os principais critérios de exclusão incluíram histórico de infecção/doença por COVID-19 confirmada por laboratório, condição confirmada ou suspeita com função

prejudicada/alterada do sistema imunológico, administração crônica (definida como mais de 14 dias) de imunossupressores ou outros medicamentos modificadores da imunidade dentro de três meses antes da vacinação do estudo ou uso planejado durante todo o período do estudo, e anormalidade funcional aguda ou crônica, clinicamente significativa, pulmonar, cardiovascular, metabólica, neurológica, hepática ou renal, conforme determinado pela história médica ou exame físico.

Foi planejada a inclusão de 1.600 participantes com a randomização de 400 participantes para a análise de imunogenicidade (300 para a vacina SII-ChAdOx1 nCoV-19 e 100 para a vacina Oxford-ChAdOx1 nCoV-19) para uma avaliação de não inferioridade. O critério de não inferioridade adotado foi um limite inferior do IC de 95% de acima de 0,67 para a proporção de GMT para anticorpos IgG contra a proteína de espícula SARS-CoV-2 entre a vacina SII-ChAdOx1 nCoV-19 e Oxford-ChAdOx1 nCoV-19.

Os participantes que faziam parte da avaliação de imunogenicidade foram aleatoriamente designados em uma proporção de 3:1 para receber a vacina COVISHIELD ou a vacina Oxford/AZ-ChAdOx1 nCoV-19, respectivamente. Tais participantes integraram a coorte de imunogenicidade e reatogenicidade, com coleta de dados de eventos adversos locais solicitados e eventos adversos sistêmicos durante 7 dias após cada vacinação, usando cartões de diário do participante. Os 1.200 participantes restantes da coorte de segurança foram designados aleatoriamente em uma proporção de 3:1 para receber COVISHIELD ou Placebo, respectivamente.

Os participantes elegíveis deveriam receber duas doses de 0,5 ml de COVISHIELD ou Oxford/ AZChAdOx1 nCoV-19 no Dia 1 e no Dia 29 de acordo com a randomização.

Resultados

- Disposição dos participantes e dados demográficos

Mil seiscientos e quatro indivíduos foram randomizados, 1.600 receberam a primeira dose da vacina, 1.577 receberam a segunda dose da vacina e 24 indivíduos saíram do estudo. No geral, as características demográficas entre os grupos da vacina foram semelhantes em idade, sexo, etnia, raça, comprimento e peso. A média geral de idade (DP) foi de 42 (13,50) anos. Mais de dois terços (76,5%, 1223 participantes) dos participantes eram do sexo masculino.

Resultados de Imunogenicidade

Os dados completos de imunogenicidade para este estudo estão sendo analisados. Os títulos de anticorpos anti-S IgG no Dia 1, Dia 29 e Dia 57 e a soroconversão no Dia 29 e Dia 57 são apresentados abaixo:

Table 7: Summary of IgG antibodies against SARS-CoV-2 spike protein (Full analysis population)

Timepoint	Statistic	COVISHIELD	Oxford/AZ-ChAdOx1 nCoV-19
		(N=266) n (%)	(N=88) n (%)
Baseline Titer	n1 (Missing)	0	0
	n	266	88
	Median	66.99	63.00
	Min, Max	16.5, 153973.0	16.5, 263244.0
	GMT	97.8	81.2
	95% CI	(78.8, 121.5)	(57.7, 114.3)
Day 29 Titer	n1 (Missing)	0	0
	n	266	88
	Median	10503.00	6113.55
	Min, Max	92.0, 557215.0	38.0, 945961.0
Fold Rise Titer	GMT	9805.1	6071.1
	95% CI	(8174.0, 11761.6)	(4306.7, 8558.4)
	n1 (Missing)	1	0
	n	265	88
	Median	102.98	79.52
	Min, Max	0.8, 4260.8	2.0, 4063.2
	GMFR	100.1	74.7
	95% CI		
	GMFR	(80.5, 124.3)	(52.4, 106.6)
	Day 57 Titer	n1 (Missing)	0
n		90	26
Median		37301.92	30640.19
Min, Max		338.0, 797439.0	3180.0, 258531.0
GMT		33762.0	31061.2
95% CI		(26436.9, 43116.8)	(20455.0, 47166.7)
Fold Rise Titer	n1 (Missing)	0	0
	n	90	26
	Median	576.33	424.68
	Min, Max	7.2, 23454.1	17.1, 10595.5
	GMFR	428.5	418.9
	95% CI		
	GMFR	(313.7, 585.3)	(224.5, 781.6)

Table 8: Summary of Proportion of Participants with Seroconversion for Anti-Spike (S) Protein IgG Antibodies

Timepoint	COVISHIELD	Oxford/AZ-ChAdOx1 nCoV-19
	(N=266) n (%) 95(%) CI	(N=88) n (%) 95(%) CI
Visit 3 – Day 29 (+14)	255 (95.9) (92.7 , 97.9)	80 (90.9) (82.9 , 96.0)
Visit 4 – Day 57 (+14)	90 (100.0) (96.0 , 100.0)	26 (100.0) (86.8 , 100.0)

n is the number of participants with seroconversion (four-fold increase in the titer from baseline). The 95% CIs for each vaccine group were calculated by using the Clopper-Pearson method.

Resultados de Segurança

A população avaliada para segurança incluiu 1.600 participantes, que receberam pelo menos uma dose das intervenções do estudo.

EAs após a primeira vacinação:

- Houve 525 EAs em 315 participantes após a primeira dose, quase todos de gravidade leve. Destes, 291 EAs em 193 participantes foram avaliados como relacionados ao tratamento e quase todos de gravidade leve.
- Houve 16 casos de COVID-19 após a primeira dose, 10 no grupo COVISHIELD, cinco no grupo Placebo e um no grupo Oxford/AZChAdOx1nCoV19/AZD1222.
- Houve 10 EAGs casualmente não relacionados, oito no grupo COVISHIELD, um de cada nos grupos Placebo e Oxford/AZ ChAdOx1 nCoV19/AZD1222 após a primeira dose.

EAs após a segunda vacinação:

- Após a segunda dose, houve 182 EAs em 136 participantes, dos quais 92 EAs de 78 participantes estavam relacionados ao tratamento, todos de gravidade leve.
- Ocorreram 14 casos de COVID-19 após a segunda dose com 11 no grupo COVISHIELD, 2 no grupo Placebo e um no grupo Oxford / AZChAdOx1nCoV19/AZD1222.
- Houve cinco EAGs causalmente não relacionados no grupo COVISHIELD após a segunda dose.

EAs solicitados: houve 118 participantes que relataram pelo menos um EA local solicitado após a primeira vacinação e 51 após a segunda vacinação com maioria de gravidade leve. A frequência foi semelhante entre os grupos COVISHIELD e AZD1222 (Oxford / AZ ChAdOx1 nCoV19). Cento e vinte e cinco participantes relataram pelo menos um EA solicitado sistêmico após a primeira vacinação e 35 após a segunda vacinação com maioria de gravidade leve. A frequência foi semelhante entre os grupos COVISHIELD e AZD1222 (Oxford / AZ ChAdOx1 nCoV19).

EAGs: houve 10 EAGs relatados após a primeira vacinação com frequência semelhante nos grupos de estudo, com sete deles sendo infecções por COVID-19 com critérios de gravidade de hospitalização. Os outros três EAGs foram fratura do rádio, cisto das cordas vocais e encefalopatia aguda. Todos eles não foram causalmente relacionados à vacina do estudo. Após a segunda vacinação, foram notificados 5 EAGs com todos eles no grupo COVISHIELD com um caso de COVID-19 assintomático e dois casos de COVID-19, um caso de anemia megaloblástica e um caso de malária. Todos foram causalmente não relacionados à vacina do estudo.

Mortes: não houve mortes relatadas no estudo.

Conclusões sobre a eficácia, segurança e imunogenicidade

Trata-se de uma análise interina. O estudo foi realizado em adultos acima de 18 anos de idade. No total, 1.600 participantes foram randomizados, destes, 1.200 foram vacinados com COVISHIELD e 400 receberam a vacina Oxford/placebo. Foram apresentados dados de imunogenicidade para até 57 dias após a vacinação.

No geral, as avaliações de imunogenicidade indicaram que COVISHIELD apresentou imunogenicidade comparável em termos de GMTs de anticorpos anti-S e 100% de soroconversão em ambos os grupos. Não foram apresentados dados referentes a anticorpos neutralizantes. Os dados de segurança, até o presente momento, mostram que

COVISHIELD tem um perfil de segurança aceitável e semelhante à vacina Oxford/AZ ChAdOx1 nCoV19.

3 AVALIAÇÃO BENEFÍCIO-RISCO

A indicação pleiteada para a vacina ChAdOx1 nCoV19 (AZD1222) é a imunização ativa de adultos com idade a partir dos 18 anos para a prevenção de COVID-19. O esquema de vacinação recomendado é de duas doses padrão com um intervalo de 4 a 12 semanas entre elas.

3.1 Demonstração de Eficácia

Os estudos clínicos conduzidos incluíram indivíduos com alto risco de ter COVID-19 com resultados graves, ou seja, adultos mais velhos (9% tinham ≥ 65 anos) e aqueles com doenças pré-existentes ou obesidade, onde 36% tinham pelo menos uma doença cardiovascular, doença respiratória, diabetes ou obesidade ($IMC \geq 30$ kg/m²). No entanto, indivíduos com doenças graves ou não controladas foram excluídos dos estudos clínicos. Até a data de corte de dados de 04 de novembro de 2020 para a análise interina, 5.807 participantes no grupo AZD1222 para o conjunto soronegativo para análise de eficácia SDS + LDS teve uma duração mediana de acompanhamento de 15 dias após a segunda dose (ou seja, ponto final para ponto final de eficácia primário) de 48,0 dias (variação de 1 a 79 dias) desde a primeira dose e de 132,0 dias (variação de 41 a 158 dias). O tempo de seguimento médio dos participantes é considerado suficiente para a autorização de uso emergencial da vacina no cenário de pandemia.

A análise de eficácia primária demonstrou proteção conferida pela vacina AZD1222 contra COVID-19, com eficácia de 70,42% (IC 95,84%: 54,84%, 80,63%) a partir de 15 dias após a segunda dose em participantes soronegativos que receberam a vacina com esquema de duas doses (SDSD ou LDS).

A análise primária foi apoiada por análises de sensibilidade restritas aos participantes que receberam duas doses padrão (SDSD) e participantes no conjunto de análise ITT, ambos mostrando eficácia consistente. Além disso, a proteção contra COVID-19 foi induzida já após a primeira SD, como mostrado em uma análise exploratória de 22 dias após a primeira SD até a segunda dose após a dose primária SD (eficácia da vacina = 71,30%, IC 95%: 49,02% - 83,84%). Isso também foi apoiado por uma resposta imune induzida observada 28 dias após a primeira dose SD.

Adicionalmente, os dados demonstraram de forma consistente que a vacina AZD1222 fornece proteção contra internações por COVID-19. Nenhuma hospitalização ocorreu no grupo AZD1222 (0/5.807) em comparação com 5 casos no grupo de controle (5/5829) 15 dias após a segunda dose (SDSD ou LDS) em participantes soronegativos. Da mesma forma, nenhuma hospitalização por COVID-19 ocorreu no grupo AZD1222 (0/6.307) recebendo SD como primeira dose em comparação com 9 no grupo controle (9/6.297), 22 dias após a primeira dose em participantes soronegativos (eficácia da vacina = 100%, 97,5% CI: 49,55%, NE; $p = 0,004$).

Além disso, a eficácia da vacina AZD1222 foi semelhante em participantes com pelo menos uma comorbidade (eficácia da vacina = 73,43%, IC 95%: 48,49%, 86,29%), em comparação com a população geral, 15 dias após a segunda dose (SDSD ou LDS) em participantes soronegativos. Assim, a proteção oferecida por AZD1222 contra COVID-19 para aqueles indivíduos com risco aumentado de desenvolvimento de formas graves da doença é semelhante ao da população em geral.

3.2 Perfil de segurança e riscos conhecidos

No limite da coleta de dados de 04 de novembro de 2020, os dados de segurança estavam disponíveis para 23.745 indivíduos. Destes indivíduos, 12.021 indivíduos receberam pelo menos uma dose de AZD1222, dos quais 8.266 receberam 2 doses da vacina. A duração média do acompanhamento depois da segunda dose foi de 62 dias nos grupos vacina e placebo.

O perfil de segurança é caracterizado pela reatogenicidade local e sistêmica, que provavelmente afetará a maioria dos receptores da vacina em um grau leve ou moderado por alguns dias após a vacinação. No dia 7, a incidência de indivíduos com pelo menos uma reação local ou sistêmica foi de 4% e 13%, respectivamente. Nenhuma preocupação importante de segurança foi identificada. Com base nos dados de segurança obtidos, as seguintes reações adversas a medicamentos foram incluídas na bula:

- Muito comuns ($\geq 10\%$): cefaleia, náuseas, mialgia, artralgia, sensibilidade no local da injeção, dor no local da injeção, calor no local da injeção, eritema no local da injeção, prurido no local da injeção, inchaço no local da injeção, hematomas no local da injeção (incluindo local da injeção hematoma - incomum), fadiga, mal-estar, pirexia (incluindo febre – muito comum e febre $\geq 38^\circ$ - comum), calafrios;
- Comum ($\geq 1\%$ a $<10\%$): vômito, endurecimento no local da injeção, doença semelhante à influenza;
- Incomuns ($\geq 0,1\%$ a $<1\%$): linfadenopatia, diminuição do apetite, tonturas, dor abdominal, hiperidrose, prurido, erupção cutânea.

Um número muito pequeno de eventos neuroinflamatórios foi relatado após a vacinação, mas uma relação causal com a vacina não foi estabelecida.

Foram fornecidas análises de dados de segurança por idade, comorbidade (sim / não), estado inicial de SARS-CoV-2 e país. Essas análises não levantam quaisquer preocupações específicas.

No grupo que recebeu a vacina, apenas 18% dos indivíduos tinham > 55 anos de idade e cerca de 10% tinham ≥ 65 anos de idade. Embora os dados sejam limitados em indivíduos mais velhos, particularmente aqueles ≥ 65 anos, a frequência e gravidade dos eventos adversos solicitados foi menor em indivíduos ≥ 65 anos e a incidência de eventos adversos graves e eventos adversos de interesse especial foi semelhante à de indivíduos com menos de 65 anos. Além disso, nenhuma diferença clinicamente relevante quanto à segurança foi observada na população de indivíduos que tinham pelo menos uma comorbidade.

Embora o número de indivíduos com COVID-19 grave seja muito baixo para avaliar o potencial de doença intensificada associada à vacina, o tipo de resposta imune desencadeada pela vacina (direcionada a Th1) e uma revisão do número de

hospitalizações COVID-19 nos 2 grupos não evidenciam problemas até o momento em relação a este risco teórico. Como a doença intensificada associada à vacina pode não se tornar aparente até que a eficácia da vacina comece a diminuir, isso é incluído como um risco potencial importante no plano de gerenciamento de risco com atividades de farmacovigilância de rotina e adicionais planejadas.

3.3 Incertezas

3.3.1 Eficácia e perfil de segurança em longo prazo

Até o momento, os dados clínicos fornecidos são provenientes de análises preliminares de estudos clínicos que ainda estão em andamento.

O seguimento médio dos participantes dos estudos foi de 105 dias após a dose 1 e 62 dias após a dose 2.

Dados que demonstrem a duração da proteção conferida pela vacina e o perfil de segurança em longo prazo não estão disponíveis.

A empresa solicitante declara que a proteção por um tempo de acompanhamento mais longo será avaliada à medida que mais dados dos estudos em andamento se acumulam e que dados adicionais serão enviados à Anvisa quando disponíveis.

3.3.2 Eficácia em população idosa

O número de adultos mais velhos (≥ 65 anos) com dados disponíveis era muito pequeno para determinar a eficácia da vacina nessa população. Porém, é possível observar uma tendência favorável à proteção, o que precisa ser confirmada com dados adicionais.

Neste subgrupo, os títulos absolutos de anticorpos de ligação e de anticorpos neutralizante tenderam a ser menores do que em indivíduos mais jovens, o que poderia ser explicado pelo intervalo menor entre as doses usado na população idosa. No entanto, os títulos para anticorpos de ligação a S observados nos idosos foram semelhantes aos títulos em participantes brasileiros para os quais a eficácia da vacina foi demonstrada (64,17%).

3.3.3 Eficácia relacionada ao intervalo de dose

Uma maior eficácia da vacina foi associada aos maiores intervalos entre as doses avaliados, isto é, com 8 e 12 semanas de intervalo entre as doses. Os dados sobre intervalos de doses menores são limitados e dificultam a conclusão sobre a eficácia quando utilizado o intervalo entre doses menor que 8 semanas. No entanto, a empresa informa que mais dados em intervalos de 4 a 6 semanas serão submetidos com análises adicionais dos estudos em andamento.

Essa informação sobre a relação de intervalo de dose e eficácia e a limitação do entendimento irá constar no texto de bula.

No cenário de pandemia Covid19, é esperado que as decisões sobre campanha de vacinação utilizando a vacina AZD1222 sejam pela utilização dos maiores intervalos de dose avaliados.

3.3.4 Eficácia relacionada às doses mais baixas utilizadas como dose primária no esquema posológico de duas doses

A estimativa de eficácia contra COVID-19 foi maior na população que recebeu a dose primária menor, LDS, do que no grupo com dose primária padrão, SDS: 90,05% (IC 95,84%: 65,84%, 97,10%) em comparação com 62,10% (IC 95,84%: 39,96%, 76,08%). A utilização da dose menor como dose primária não estava prevista e foi decorrente de um desvio. Apesar da eficácia maior demonstrada para o esquema posológico com dose primária menor, fatores confundidores podem ter influenciado nesse resultado, como diferenças maiores entre intervalos de doses para o grupo LDS, características da população e estágios da pandemia COVID-19 nos países dos estudos. Dessa maneira, a evidência de melhor eficácia com a dose menor como dose primária é considerada fraca.

3.3.5 Eficácia relacionada a dose única

Foram realizadas análises para determinar se alguma proteção foi induzida pela primeira dose. Os resultados obtidos indicaram que a primeira dose, no esquema de dose padrão SD, fornece imunidade protetora até a administração da segunda dose, para 12 semanas de intervalo entre as doses. Porém, os dados referentes a essa eficácia são limitados quando se considera um período de intervalo de 22 dias após a dose 1 até a segunda dose. Apesar da demonstração de eficácia relacionada à dose única da vacina, dados de acompanhamento são mais limitados do que para duas doses. Não se pode estabelecer qual seria a duração da resposta após uma dose única além das 12 semanas avaliadas.

3.3.6 Eficácia para formas graves da doença COVID-19

Existem dados limitados sobre a eficácia contra formas graves da doença, o que não permite conclusão estatisticamente significativa e definitiva.

Porém, entre os 10.000 indivíduos do grupo que recebeu placebo, ocorreram 16 casos de internações hospitalares por COVID-19 e 2 casos graves de COVID-19, um dos quais foi fatal. Em contraste, entre os 10.014 participantes tratados com AZD1222, houve apenas 2 casos de internações hospitalares por COVID-19 e nenhum caso de COVID-19 grave. Os dados disponíveis são insuficientes para conclusão sobre a eficácia, porém é possível observar uma tendência favorável à proteção para as formas graves de COVID-19.

3.3.7 Eficácia e segurança em populações de crianças, adolescentes, gestantes e indivíduos imunossuprimidos

Não foram demonstradas a eficácia ou segurança para as populações de crianças, adolescentes, gestantes e indivíduos imunossuprimidos, visto que não foram incluídas na avaliação clínica.

3.3.8 Risco de doença agravada pela vacina

Embora o número de indivíduos com COVID-19 grave seja muito baixo para avaliar o potencial de doença intensificada associada à vacina, o tipo de resposta imune desencadeada pela vacina (direcionada a Th1) e uma revisão do número de hospitalizações COVID-19 nos 2 grupos fornece alguma segurança (2 vacina vs 16 placebo) em relação a este risco teórico. Como a doença intensificada associada à vacina pode não se tornar aparente até que a eficácia da vacina comece a diminuir, isso é incluído

como um risco potencial importante no Plano de Gerenciamento de Risco (PGR) com atividades de farmacovigilância de rotina e adicionais planejadas.

A população de segurança, a exposição e a duração do seguimento são aceitáveis para uma autorização de uso emergencial. Os dados de segurança correspondentes a um seguimento mais longo serão apresentados conforme estabelecido no PGR.

3.3.9 Estudo de imunogenicidade na Índia

Embora a empresa alegue que a vacina COVISHIELD (vacina covid-19 recombinante produzida pelo SIIPL) apresenta imunogenicidade comparável à vacina Oxford/AZ ChAdOx1 nCoV19, em termos de GMTs de anticorpos anti-S e soroconversão, com as informações disponíveis no momento, entende-se que ainda existem incertezas sobre a comparabilidade dos produtos, não só do ponto de vista da qualidade, mas também em termos clínicos.

Na documentação apresentada para o uso emergencial não havia informações sobre a metodologia utilizada para avaliar os títulos de anticorpos, ou seja, não ficou claro se houve validação da metodologia para o fim pretendido (como ocorreu para os ensaios clínicos envolvidos na análise agrupada de eficácia e segurança). Não houve tempo hábil para discutir este ponto com a empresa durante o processo de análise.

Além disso, idealmente, para corroborar a equivalência da imunogenicidade entre vacinas, espera-se um estudo de equivalência e não de não-inferioridade, como informado. Além disso, os dados apresentados são preliminares e o estudo continua em andamento. Nesse sentido, sendo válidos os resultados de GMT de anticorpos anti-S informados, apenas poderia haver alegação de que a vacina COVISHIELD (SII-ChAdOx1 nCoV-19) é não inferior à Oxford/AZChAdOx1 produzida pela AZ, em termos de GMTs até 57 dias após a vacinação.

Adicionalmente, cabe esclarecer que ainda não há um imunocorrelato de proteção para SARS-CoV-2, portanto, níveis aparentemente semelhantes de anticorpos induzidos pelas vacinas podem não corresponder ao mesmo nível de proteção contra a doença.

Finalmente, chama a atenção o resultado descrito sobre casos de Covid-19 nos grupos de estudo após a segunda dose “14 casos de COVID-19 após a segunda dose com 11 no grupo COVISHIELD, 2 no grupo Placebo e um no grupo Oxford/AZChAdOx1nCoV19/AZD1222”, pois mesmo tratando-se de um estudo pequeno, com uma randomização 3:1, a diferença entre o número de casos de COVID-19 entre a vacina COVISHIELD, AZD1222 e placebo, parece importante – o número de casos no grupo COVISHIELD é bastante superior não só ao controle ativo, mas ao placebo.

4 CONCLUSÕES

Com relação à qualidade da vacina covid-19 (recombinante) produzida pelo SIIPL, foram apresentados de forma satisfatória a maioria dos itens do Guia nº 42/2020 – Anvisa (Guia sobre os requisitos mínimos para submissão de solicitação de autorização temporária de uso emergencial, em caráter experimental, de vacinas Covid-19). Contudo, foram identificadas algumas incertezas que demandam atenção sobre a qualidade do produto, as

quais foram relatadas neste parecer. Nesse sentido, há que se considerar a avaliação do INCQS no momento da liberação dos lotes importados como forma de diminuir os riscos relacionados.

Com relação à eficácia e segurança, foram apresentados dados clínicos obtidos de uma análise interina integrada de 4 estudos clínicos conduzidos no Brasil, Reino Unido, e África do Sul, para dar suporte à utilização da vacina covid-19 (recombinante) para imunização ativa de adultos com idade a partir dos 18 anos para a prevenção de Covid-19. Os dados apresentados demonstram que a eficácia global da vacina é de 70,42% para a prevenção da Covid-19, com Intervalo de Confiança (IC) de 95,84% de 54,84% a 80,63%. Dessa forma, os resultados de eficácia atendem aos critérios de eficácia estabelecidos no Guia nº 42/2020 – Anvisa, e às diretrizes da OMS sobre o perfil alvo para vacinas Covid-19.

A duração mínima média do seguimento dos estudos clínicos estabelecida pelo guia da Anvisa, de pelo menos dois meses após a última imunização também foi atendida. Um perfil de segurança aceitável para a vacina pôde ser estabelecido. Algumas incertezas clínicas existem, como a duração da proteção, perfil de segurança e possibilidade de indução de doença respiratória agravada pela vacina, eficácia em idosos e contra formas graves da Covid-19 e eficácia relacionada aos intervalos de doses. Dados adicionais deverão ser gerados para sanar as incertezas existentes. Contudo, considerando a situação de pandemia de Covid-19, o perfil de eficácia e segurança da vacina covid-19 (recombinante) demonstrados são considerados aceitáveis para a indicação proposta.

4.1 Indicação Terapêutica Aprovada

A vacina covid-19 (recombinante) é indicada para a imunização ativa de indivíduos ≥ 18 anos de idade para a prevenção da doença do coronavírus 2019 (COVID-19).

4.2 Posologia Aprovada

O curso de vacinação com a vacina covid-19 (recombinante) consiste em um esquema de duas doses de 0,5 mL cada. A segunda dose deve ser administrada entre 4 e 12 semanas após a primeira dose (vide seção Características Farmacológicas da bula).

Recomenda-se que indivíduos que receberam uma primeira dose da vacina covid-19 (recombinante) concluam o curso de vacinação com a vacina covid-19 (recombinante) (vide seção Advertências e Precauções da bula).

5 PUBLICAÇÃO DA DECISÃO

A Diretoria Colegiada (DICOL) da Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa) concedeu autorização temporária de uso emergencial, em caráter experimental, da vacina covid-19 (recombinante) – Fundação Oswaldo Cruz (Fiocruz) em reunião da Diretoria Colegiada ocorrida no dia 17 de janeiro de 2021.