



**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 ( $\geq 65$ 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 anticorpos 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 ( $\geq 65$ 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  $1 \times 10^{11}$  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. (SIPL), 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 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), 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  $5 \times 10^{10}$  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/<br>Região                                  | COV001<br>(NCT04324606)<br>UK                            | COV002<br>(NCT04400838)<br>UK                                  | COV003<br>(ISRCTN89951424)<br>Brasil                                  | COV005<br>(NCT04444674)<br>África do Sul                                                           |
|-----------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Patrocinador                                                          | Universidade de Oxford                                   | Universidade de Oxford                                         | Universidade de Oxford                                                | Universidade de Oxford                                                                             |
| Data de início/ Situação                                              | Abril 2020 / Em andamento                                | Maio 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,<br>randomizado, controlado     | Cego para o participante,<br>randomizado, controlado           | Cego para o participante,<br>randomizado, controlado                  | Duplo-cego, randomizado,<br>controlado                                                             |
| Número planejado de<br>participantes                                  | ~ 1077                                                   | ~12390                                                         | ~10300                                                                | ~2070                                                                                              |
| Características dos participantes<br>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<br>(baseado no grupo de estudo)                   | 1 ou 2<br>(baseado no grupo de estudo)                         | 2                                                                     | 2                                                                                                  |
| Níveis de dose de AZD1222 <sup>a</sup>                                | SD: $5 \times 10^{10}$ pv<br>LD: $2.5 \times 10^{10}$ pv | SD: $5 \times 10^{10}$ pv<br>LD: $2.2 \times 10^{10}$ pv       | SD: $5 \times 10^{10}$ pv                                             | SD: $5 \times 10^{10}$ pv<br>LD: $2.2 \times 10^{10}$ pv <sup>b</sup>                              |
| Controle                                                              | MenACWY                                                  | MenACWY                                                        | MenACWY (primeira dose)<br>Placebo soro fisiológico<br>(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<br>swab semanal, SARS-CoV-<br>2 PCR) | Passiva                                                               | Passiva e ativa (através de<br>swabs nasais na visita e/ou<br>coleta de saliva, SARS CoV-2<br>PCR) |
| Duração planejada do<br>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                                                                        |

<sup>a</sup> Ensaio de referência da AstraZeneca, consulte Seção 1.4.2 para detalhes adicionais

<sup>b</sup> 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  $5 \times 10^{10}$  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  $\geq 70$  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 virologicamente 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  $\geq 15$  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,  $\geq 65$  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 SDS + LDS 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  $\geq 12$  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 SDS soronegativo + LDS 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 SDS soronegativo + LDS soronegativo, aproximadamente:

- 6% dos participantes tinham  $\geq 65$  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 SDS + LDS.

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 SDS + LDS, aproximadamente:

- 15% dos participantes tinham  $\geq 65$  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 SDS ou LDS e com acompanhamento  $\geq 15$  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 SDS Soronegativo + LDS Soronegativo para o conjunto de análise Eficácia (ou seja, participantes randomizados que receberam LDS ou SDS, foram soronegativos e tinham dados de seguimento  $\geq 15$  dias após a segunda dose). O desfecho primário de eficácia foi o primeiro caso de SARS-CoV-2 confirmado virologicamente, COVID-19 sintomático ocorrendo  $\geq 15$  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  $\geq 15$  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 SDS 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 LDS, 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:<br>SDSD + 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     |
| LSD, soronegativo                              | 1367                      | 3 (0,22)  | 1374     | 30 (2,18)  | 90,05  | (65,84, 97,10) | <0,001     |

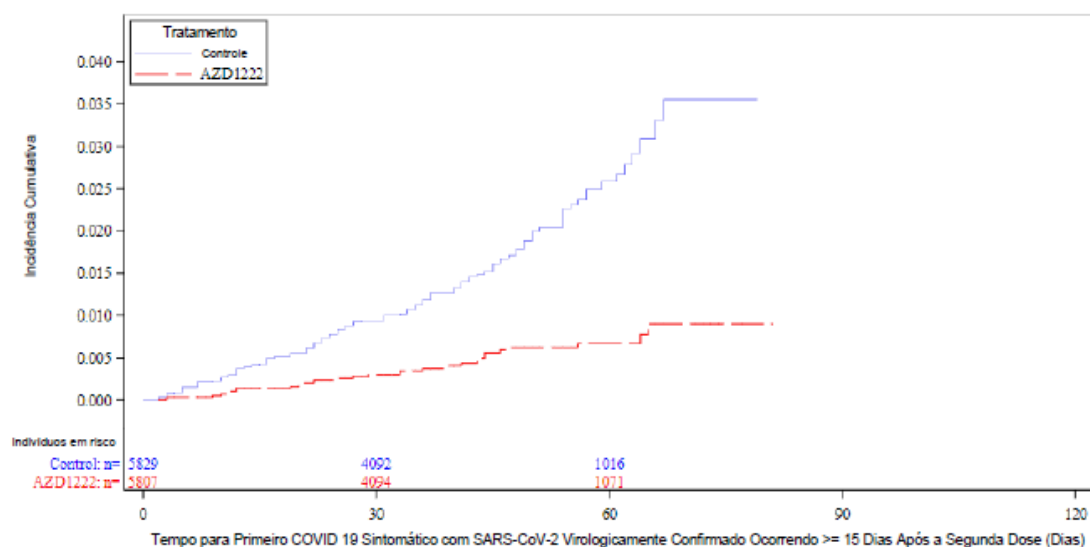
VE de AZD1222 versus controle, o IC 95,84% e o valor de p foram estimados com base na regressão de Poisson com variância robusta incluindo os termos do código do estudo, tratamento, grupo etário na triagem (18-55 anos, 56-69 anos e ≥70 anos) como covariáveis, bem como o log do tempo de acompanhamento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

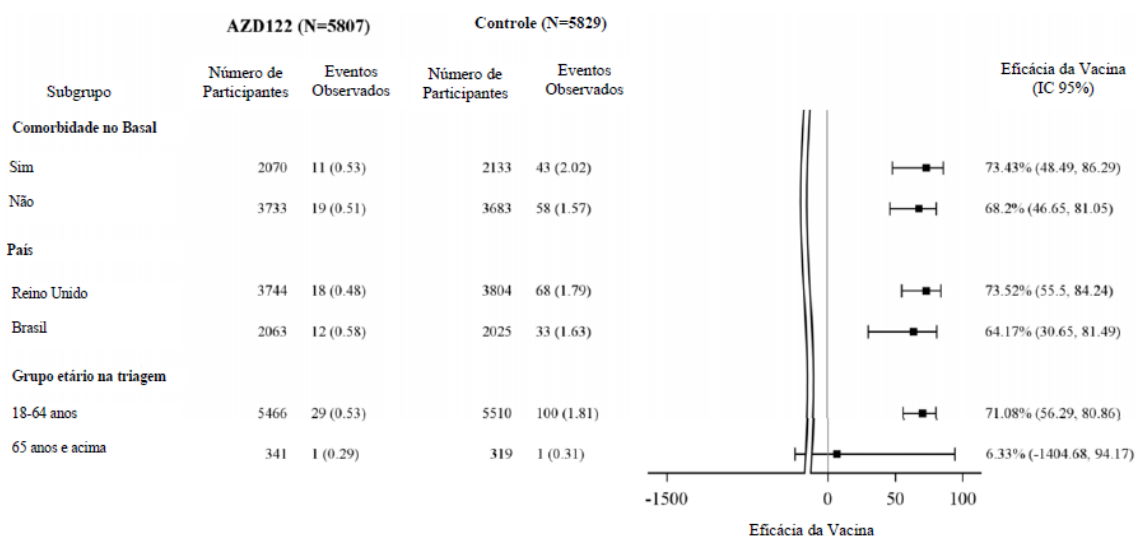


**Figura 2.2.2.2-1. Gráfico da incidência cumulativa para tempo para primeiro COVID-19 sintomático com SARS-CoV-2 virologicamente confirmado ocorrendo ≥ 15 Dias após a segunda dose (SDSD + LDS soronegativo para conjunto de análise de eficácia).**

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 LDSO consiste em participantes do Reino Unido apenas (para Estudo COV002), enquanto a população de análise de eficácia SDO 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 SDO ou LDSO 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 LDSO e SDO por país.**

| Parâmetro                                    | Estatística      | LDSO – UK          |                     | SDO – UK           |                     | SDO - 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 LDSO e SDSO 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 LDSO do que no grupo SDSO: 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 LDSO foram maiores após duas doses em comparação com o grupo SDSO 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 SDSO e LDSO (Tabela 2.2.2.2.5-1). Para o grupo SDSO, 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 LDSO foi geralmente baixo, com poucos resultados dos participantes com intervalos de dosagem mais curtos contribuindo. No entanto, comparando os grupos SDSO e LDSO 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 LDSO foi de 12 semanas em comparação com 5 semanas no grupo SDSO no Brasil e 10 semanas no SDSO no Reino Unido, os níveis mais elevados de imunogenicidade gerados no grupo LDSO foram mais influenciados pelo intervalo do que pelo nível de dose.

A eficácia da vacina foi analisada por intervalos de dose para o grupo SDSO (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                |                     |                     |                     | LDSD              |         |                     |                     |
|-----------------------------|----------------|---------------------|---------------------|---------------------|---------------------|-------------------|---------|---------------------|---------------------|
|                             |                | 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            |                  |                  |                  | LDSD           |         |                  |                  |
|-----------------------------|----------------|-----------------|------------------|------------------|------------------|----------------|---------|------------------|------------------|
|                             |                | 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  $\geq 15$  dias após a segunda dose por intervalo de dose (Conjunto de Análise de Eficácia, SDS Soronegativo).**

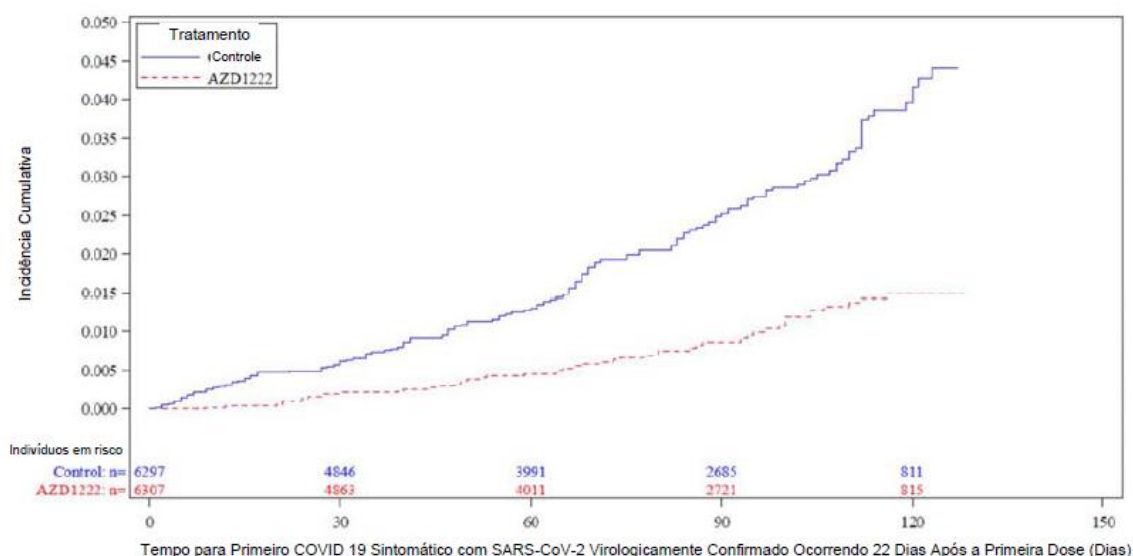
| Intervalo de dose | Participantes com eventos, n (%) |                    | VE (%) | IC 95% (%)      | Valor p |
|-------------------|----------------------------------|--------------------|--------|-----------------|---------|
|                   | AZD1222 n / N (%)                | Controle n / N (%) |        |                 |         |
| < 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   |
| $\geq 12$ 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.

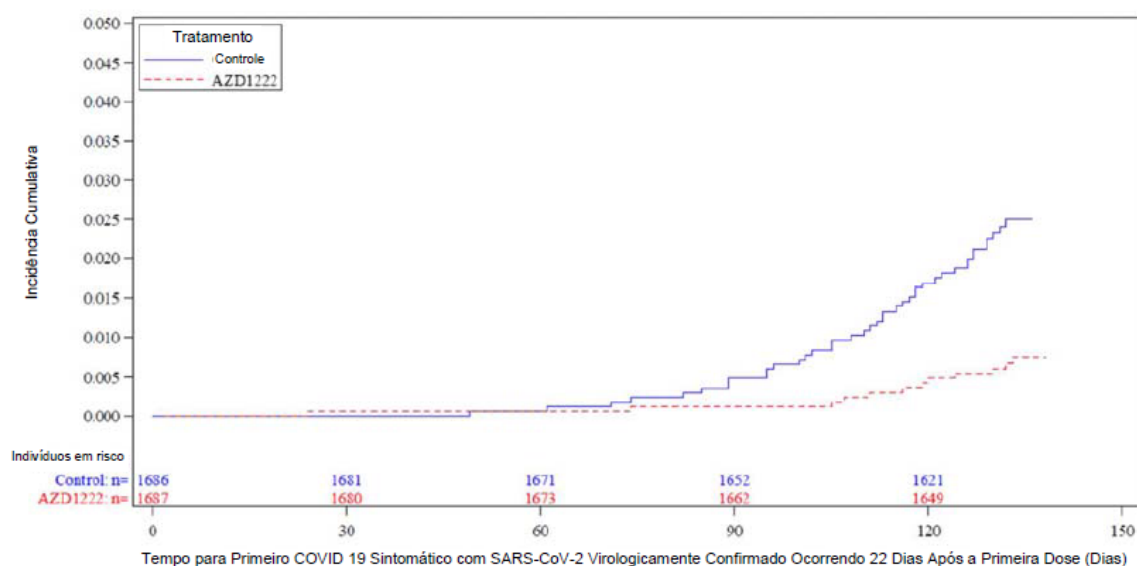
#### **2.2.2.2.6 Eficácia contra COVID-19 após a primeira dose**

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  $\geq 22$  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  $\geq 22$  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  $\geq 22$  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 2.2.2.6-1. 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 2.2.2.6-2. 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  $\geq 22$  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 $\gamma$  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 <sup>a</sup> | 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      |

<sup>a</sup> 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  $\geq 4$ ) avaliada 22 dias após a primeira dose. A incidência de admissão hospitalar de COVID-19  $\geq 22$  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  $\geq 6$  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% <sup>a</sup> ou 95% <sup>b</sup> (%) | Valor de p          |
|---------------------------|-------------------------------------|----------------------------------|-----------------------|-------|-----------|--------------------|-----------------------------------------------|---------------------|
|                           |                                     | N                                | AZD1222               | N     | Controle  |                    |                                               |                     |
| SDSD + LDSO, Soronegativo | $\geq 15$ dias após segunda dose    | 5807                             | 0                     | 5829  | 5 (0,09)  | 100 <sup>a</sup>   | (-9,44, NE) <sup>a</sup>                      | 0,063 <sup>a</sup>  |
|                           |                                     |                                  |                       |       |           |                    |                                               |                     |
| Dose 1 SD, Soronegativo   | $\geq 22$ dias após a primeira dose | 6307                             | 0                     | 6297  | 9 (0,14)  | 100 <sup>a</sup>   | (49,55, NE) <sup>a</sup>                      | 0,004 <sup>a</sup>  |
| Dose 1 LD, Soronegativo   | $\geq 22$ dias após a primeira dose | 1687                             | 0                     | 1686  | 1 (0,06)  | 100 <sup>a</sup>   | (-3797,69, NE) <sup>a</sup>                   | >0,999 <sup>a</sup> |
| Qualquer dose             | Após a primeira dose                | 10014                            | 2 (0,02) <sup>c</sup> | 10000 | 16 (0,16) | 87,59 <sup>b</sup> | (46,03, 97,15) <sup>b</sup>                   | 0,005 <sup>b</sup>  |

<sup>a</sup> 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.

<sup>b</sup> 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.

<sup>c</sup> 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  $\geq 4$  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 LDSO ou SDO.

#### 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  $\geq 30$  kg/m<sup>2</sup>, 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  $\geq 15$  dias após a segunda dose (Tabela 2.2.2.2.10-1) e  $\geq 22$  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  $\geq 15$  dias após a segunda dose em adultos com comorbidades na linha de base (SDO + LDSO Soronegativo para o Conjunto de Análise de Eficácia).**

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

<sup>a</sup> 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.

<sup>b</sup> 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/m<sup>2</sup> 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% <sup>a</sup> ou 97,5% <sup>b</sup> | Valor de p nominal  |
|---------------------------------------|----------------------------------|-------------------|--------------------|-------------------------------------------|---------------------|
|                                       | AZD1222 (N=2322)                 | Controle (N=2382) |                    |                                           |                     |
| COVID-19 (definição primária de caso) | 19 (0,82)                        | 60 (2,52)         | 66,10 <sup>a</sup> | (43,27, 79,75) <sup>a</sup>               | <0,001 <sup>a</sup> |
| COVID-19 hospitalização               | 0                                | 4 (0,17)          | 100 <sup>b</sup>   | (-55,40, NE) <sup>b</sup>                 | 0,132 <sup>b</sup>  |
| COVID-19 doença grave                 | 0                                | 0                 | -                  | -                                         | -                   |
| COVID-19 necessitando UTI             | 0                                | 0                 | -                  | -                                         | -                   |
| COVID-19 morte                        | 0                                | 0                 | -                  | -                                         | -                   |

<sup>a</sup> 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.

<sup>b</sup> 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/m<sup>2</sup> 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% <sup>a</sup> ou 97,5% <sup>b</sup> | Valor de p nominal |
|---------------------------------------|----------------------------------|-------------------|--------------------|-------------------------------------------|--------------------|
|                                       | AZD1222 (N = 950)                | Controle (N= 894) |                    |                                           |                    |
| COVID-19 (definição primária de caso) | 2 (0,21)                         | 8 (0,89)          | 76,43 <sup>a</sup> | (-11,01, 94,99) <sup>a</sup>              | 0,068 <sup>a</sup> |
| COVID-19 hospitalização               | 0                                | 2 (0,22)          | 100 <sup>b</sup>   | (-401,07, NE) <sup>b</sup>                | 0,470 <sup>b</sup> |
| COVID-19 doença grave                 | 0                                | 0                 | -                  | -                                         | -                  |
| COVID-19 necessitando UTI             | 0                                | 0                 | -                  | -                                         | -                  |
| COVID-19 morte                        | 0                                | 0                 | -                  | -                                         | -                  |

<sup>a</sup> 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.

<sup>b</sup> 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  $\geq 12$  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 SDSd e um terço (36,5%) recebeu LDSd; no Brasil, todos os participantes receberam SDSd. Em ambos os países, a vacina AZD1222 forneceu proteção contra COVID-19 em participantes soronegativos no início do estudo que receberam SDSd ou LDSd com acompanhamento  $\geq 15$  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  $\geq 15$  Dias Após a Segunda Dose em Adultos em UK e no Brasil (Conjunto de Análise de Eficácia, SDSd + LDSd Soronegativo).**

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

<sup>a</sup> 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.

<sup>b</sup> 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.

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  $\geq 4$  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 + LDSD), bem como em ambos os conjuntos de análise SDSD e LDSD. 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 anticorpos Anti-S e nAb**

Para participantes soronegativos no início do estudo no conjunto de análise de imunogenicidade combinada (SDSD + LDSD), 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 LDSD. 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 LDSD, com uma GMT numericamente mais alta para o regime LDSD. Esta resposta aumentada para o regime LDSD 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 SDSD + LDSD sem comorbidade e GMT = 169,52 e 516,65 AU/mL, respectivamente, no conjunto de análise SDSD + LDSD 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 SDSD, 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 SDSD definida no Brasil foi semelhante à observada no SDSD 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 ( $\geq 65$ anos de idade)**

A GMT para anticorpos de ligação à proteína S foi numericamente mais baixa em adultos  $\geq 65$  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  $\geq 65$  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 ( $\geq 5$  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  $\geq 18$  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 seiscentos 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)**

|                        |                  | <b>COVISHIELD<br/>(N=266)</b> | <b>Oxford/AZ-ChAdOx1 nCoV-19<br/>(N=88)</b> |
|------------------------|------------------|-------------------------------|---------------------------------------------|
| <b>Timepoint</b>       | <b>Statistic</b> | <b>n (%)</b>                  | <b>n (%)</b>                                |
| <b>Baseline Titer</b>  | 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)                               |
| <b>Day 29 Titer</b>    | n1 (Missing)     | 0                             | 0                                           |
|                        | n                | 266                           | 88                                          |
|                        | Median           | 10503.00                      | 6113.55                                     |
|                        | Min, Max         | 92.0, 557215.0                | 38.0, 945961.0                              |
| <b>Fold Rise Titer</b> | 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)                               |
|                        |                  |                               |                                             |
| <b>Day 57 Titer</b>    | n1 (Missing)     | 0                             | 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)                          |
| <b>Fold Rise Titer</b> | 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**

|                               | <b>COVISHIELD<br/>(N=266)</b> | <b>Oxford/AZ-ChAdOx1 nCoV-19<br/>(N=88)</b> |
|-------------------------------|-------------------------------|---------------------------------------------|
| <b>Timepoint</b>              | <b>n (%)</b>                  | <b>n (%)</b>                                |
|                               | <b>95(%) CI</b>               | <b>95(%) CI</b>                             |
| <b>Visit 3 – Day 29 (+14)</b> | 255 (95.9)<br>(92.7 , 97.9)   | 80 (90.9)<br>(82.9 , 96.0)                  |
| <b>Visit 4 – Day 57 (+14)</b> | 90 (100.0)<br>(96.0 , 100.0)  | 26 (100.0)<br>(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  $\geq 65$  anos) e aqueles com doenças pré-existentes ou obesidade, onde 36% tinham pelo menos uma doença cardiovascular, doença respiratória, diabetes ou obesidade ( $\text{IMC} \geq 30 \text{ kg/m}^2$ ). 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 SDSD + LDSO 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 LDSO).

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 LDSO) 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 LDSO) 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  $\geq 65$  anos de idade. Embora os dados sejam limitados em indivíduos mais velhos, particularmente aqueles  $\geq 65$  anos, a frequência e gravidade dos eventos adversos solicitados foi menor em indivíduos  $\geq 65$  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 ( $\geq 65$  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, LDSD, do que no grupo com dose primária padrão, SDSD: 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 LDSD, 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  $\geq 18$  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.