



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

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

Processo: 25351.821027/2021-12

Interessado: Instituto Butantan

Vacina: vacina adsorvida covid-19 (inativada)

Sumário

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

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

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

1 ASPECTOS DE QUALIDADE

1.1 *Introdução*

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

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

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

1.2 *Substância ativa*

1.2.1 *Cepa SARS-CoV-2*

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

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

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

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

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

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

1.2.2 Célula Vero

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

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

1.2.3 Processo de Fabricação

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

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

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

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

1.2.4 Impurezas

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

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

1.2.5 Controle de Qualidade

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

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

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

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

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

1.2.6 Embalagem

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

1.2.7 Estabilidade

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

1.3 Produto Terminado

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

1.3.1 Desenvolvimento Farmacêutico

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

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

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

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

1.3.2 Fabricação

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

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

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

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

RE nº 5.299, de 21/12/2020 (produtos estéreis: suspensões parenterais de pequeno volume com preparação asséptica) e para as Boas Práticas de Fabricação pela Anvisa, por meio da Resolução-RE nº 5300, de 21/12/2020 (insumos farmacêuticos ativos biológicos: antígeno do vírus inativado SARS-CoV-2).

1.3.3 Adjuvante

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

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

1.3.4 Controle de Qualidade

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

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

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

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

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

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

1.3.5 Caracterização de impurezas

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

1.3.6 Embalagem

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

1.3.7 Estabilidade

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

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

2 ASPECTOS DE EFICÁCIA E SEGURANÇA

2.1 Aspectos não clínicos

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

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

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

2.2 Aspectos clínicos

2.2.1 Introdução

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

Estudos fase 1/2:

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

Estudo fase 3:

Estudo COV-02-IB conduzido no Brasil.

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

2.2.2 Eficácia clínica

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

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

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

2.2.2.1 Metodologia

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

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

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

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

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

2.2.2.2 Resultados de eficácia

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

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

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

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

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

2.2.2.2.1 Características da população analisada

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

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

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

2.2.2.2.2 Eficácia primária

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

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

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

2.2.2.2.3 Avaliação de eficácia por gravidade da Covid-19

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

2.2.2.2.4 Avaliação de eficácia por faixa etária

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

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

	Vacina 18-59 anos	Placebo 18-59 anos	Vacina 60 anos ou mais	Placebo 60 anos ou mais
N	4460	4401	186	176
Casos	83	164	2	3
Pessoas- tempo (100s de anos)	7,06	6,88	0,17	0,16
Incidência total (IC95)	11.76 (9,37 – 14,58)	23.82 (20,31 – 27,76)	11.94 (1,45 – 43,13)	18.61 (3,84 – 54,38)
Incidência (IC95) Score 3 ou superior	0.99 (0,40 – 2,04)	4.36 (2,94 – 6,22)	0	15,54 (0,89 – 86,60)
Incidência (IC95) Score 4 ou superior	0	0.87 (0,32 – 1,90)	0	6,20 (0,16 – 34,56)

Não foram apresentadas análises de eficácia por faixa etária.

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

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

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

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

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

2.2.2.2.6 Eficácia em população com comorbidades

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

2.2.3 Resultados de Imunogenicidade

2.2.3.1 Resultados de Imunogenicidade dos estudos fase 1/2

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

2.2.3.2 Resultados de Imunogenicidade do estudo fase 3.

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

2.2.4 Avaliação de Segurança

2.2.4.1 Resultados de segurança dos estudos fase 1/2

2.2.4.1.1 Adultos – 18 a 59 anos

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

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

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

2.2.4.1.2 Idosos - ≥ 60 anos

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

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

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

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

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

2.2.4.2 Resultados de segurança do Estudo Fase 3

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

2.2.4.2.1 Adultos - 18 a 59 anos

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

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

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

2.2.4.2.2 Idosos - ≥ 60 anos

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

a. Reações Adversas solicitadas gerais

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

b. Reações Adversas solicitadas locais

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

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

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

d. Reações Adversas solicitadas sistêmicas

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

e. Reações adversas solicitadas sistêmicas mais frequentes

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

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

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

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

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

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

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

a. Reações Adversas solicitadas gerais

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

b. Reações Adversas solicitadas locais

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

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

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

d. Reações Adversas solicitadas sistêmicas

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

e. Reações adversas solicitadas sistêmicas mais frequentes

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

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

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

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

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

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

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

a. Reações Adversas solicitadas gerais

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

b. Reações Adversas solicitadas locais

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

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

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

d. Reações Adversas solicitadas sistêmicas

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

e. Reações adversas solicitadas sistêmicas mais frequentes

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

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

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

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

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

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

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

a. Reações Adversas solicitadas gerais

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

b. Reações Adversas solicitadas locais

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

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

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

d. Reações Adversas solicitadas sistêmicas

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

e. Reações adversas solicitadas sistêmicas mais frequentes

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

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

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

2.2.4.2.6 Eventos adversos graves (EAGs) e óbitos

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

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

2.2.4.2.7 Achados laboratoriais

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

2.2.4.3 Segurança em populações especiais

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

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

2.2.4.3.2 Perfil de segurança em mulheres grávidas e lactantes

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

2.2.4.4 Uso/intercambialidade com outras vacinas

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

2.2.4.5 Exacerbação da doença associada à vacina

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

3 AVALIAÇÃO BENEFÍCIO-RISCO

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

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

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

3.1 Demonstração de eficácia

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

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

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

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

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

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

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

3.2 Perfil de segurança e riscos conhecidos

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

3.3 Incertezas e riscos

3.3.1 Eficácia e perfil de segurança em longo prazo

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

3.3.4 Eficácia relacionada ao intervalo de dose

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

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

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

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

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

3.3.5 Eficácia relacionada a dose única

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

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

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

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

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

3.3.7 Eficácia e segurança em indivíduos com comorbidades

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

3.3.10 Risco de doença agravada pela vacina

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

3.3.11 Validade interna do estudo e confiabilidade de resultados

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

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

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

4 CONCLUSÕES

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

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

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

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

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

4.1 Indicação aprovada

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

4.2 Posologia aprovada

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

Modo de usar:

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

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

Agite o frasco-ampola antes do uso.

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

5 PUBLICAÇÃO DA DECISÃO

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

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