



Manifestação técnica relativa a análise benefício-risco da vacina Covid-19- Coronavac

Gustavo Mendes Lima Santos

Gerência-Geral de Medicamentos e Produtos Biológicos



Autorização Temporária de Uso Emergencial, em Caráter Experimental, da Vacina Coronavac



Dados da Autorização: 17/01/2021

Eficácia Global Observada: 50,4% (IC 95 : 35,26 –61,98)*

*p=0,0049



Incertezas: 17/01/2021

Resultado Secundário de Eficácia –Imunogenicidade:

- **Anticorpos Neutralizantes:** não foram apresentados;
- **Soroconversão e imunidade celular:** não foram apresentados;
- **Imunogenicidade ao longo do tempo:** não foram apresentados;
- **Anticorpos de Ligação:** Dados referentes a apenas uma coleta. Não houve tratamento dos dados e não foi discriminado a qual braço do estudo pertenciam (se placebo ou controle).



Incertezas: 17/01/2021

Eficácia em População Idosa:

- Quantidade pequena de idosos no estudo: dificuldade para determinar perfil de eficácia e segurança da vacina;
- Baixo número de casos positivos para Covid-19 (3 no braço placebo x 2 no braço vacinal);
- Impacto da Imunosenescência.



Termo de Compromisso

Vigência até 31/03/2021:

Avaliação da resposta imunogênica de participantes do estudo clínico de fase 3:

- a) que desenvolveram a doença
- b) subgrupo de 10% dos participantes que não desenvolveram a doença

Períodos: pré-vacinação, duas semanas e quatro semanas após a vacinação.

Prazo para entrega proposto pelo Instituto Butantan (IB): 28/02/2021



18 de Janeiro de 2021

Enviado ofício que solicitou ao IB a apresentação dos seguintes dados:

- relatório com avaliação de **dados clínicos de eficácia, imunogenicidade e segurança do estudo fase 3 conduzido no Brasil**, a partir de 17 de dezembro de 2020, com avaliação a cada 30 dias;
- **dados e esclarecimentos solicitados durante a avaliação da AUE**, para os quais não foram apresentadas repostas ou foram apresentadas repostas parciais.



12 de Março de 2021

- Aditivo ao Termo de Compromisso solicitando prorrogação para envio dos dados até **10/05/2021**.

Publicado em DOU da mesma data.



30 de abril de 2021

Respostas apresentadas pelo IB:

- A. Dados **parciais de imunogenicidade** referentes ao estudo clínico de Fase 3 conduzido no Brasil;
- B. Dados atualizados do estudo Fase I/II conduzido pela Sinovac em população adulta: resultados interinos da avaliação do esquema de 3 doses da vacina, vacinação de reforço e persistência imunológica;
- C. Cronograma de apresentação de dados atualizados de eficácia e segurança do estudo clínico fase 3: **em 30 de Junho de 2021.**



A - Dados parciais de imunogenicidade: estudo fase 3 conduzido no Brasil



Imunogenicidade – Estudo fase 3 conduzido no Brasil

Dados parciais (em relação ao protocolo aprovado pela Anvisa)

- ✓ Avaliação de anticorpos de ligação
- ✓ Avaliação de anticorpos neutralizantes
- ✓ Dados de análise exploratória de resposta de linfócitos B e T induzida pela vacina



Quais os problemas encontrados?

1. Resultados possuem limitações por terem sido **obtidos em ensaios não validados e de kits não adequados**, destinados a diagnóstico, qualitativos e semi-quantitativos

Ausência de validação resulta em impacto negativo na confiabilidade dos resultados



Quais os problemas encontrados?

2. Não foi utilizado o padrão de referência internacional de imunoglobulina anti-SARS-CoV-2

Efeito negativo na confiabilidade dos testes realizados



Quais os problemas encontrados?

3. As avaliações de repostas imunes do estudo de fase 3 foram realizadas em prazos curtos após a administração da vacina

Limita o entendimento sobre a persistência dos anticorpos



Quais os problemas encontrados?

4. Os resultados apresentados compreendem **amostras de um grupo muito pequeno de voluntários**, principalmente quanto às avaliações de anticorpos neutralizantes

Ausência dos resultados mais importantes para avaliação da imunogenicidade



B - Dados complementares do estudo de fase 1/2 - China.



Dados complementares do estudo de fase 1/2 - China

- Dados parciais de avaliação de:
 - Persistência da resposta imune após 2 doses da vacina
 - Immunogenicidade de 3 doses
 - Persistência da resposta imune após 3 doses
 - Immunogenicidade de dose de reforço



Persistência da resposta imune após 2 doses da vacina

Persistência imunológica (anticorpos neutralizantes) por 6 meses após imunização com esquema 0,14 dias. Estudo fase II

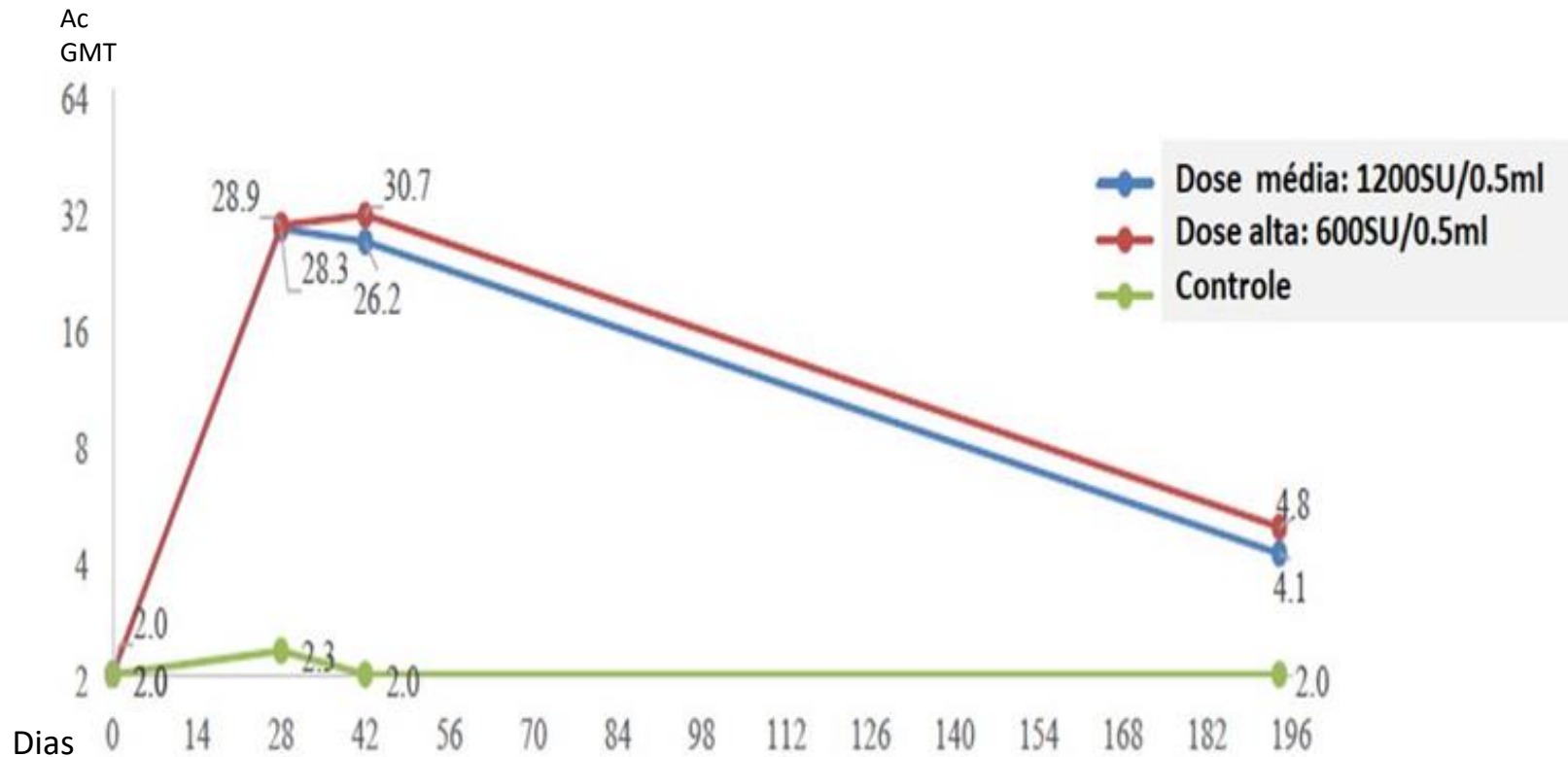
Time point	Parameter	Medium dose(n=59)	High dose(n=58)	Placebo(n=30)	P Value (3 groups)	P Value (medium dose vs high dose)
Before vaccination (IPS-6A)	Seroconversion n(%)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	1.000	-
	(95%CI)	(0.00, 6.06)	(0.00, 6.16)	0.00, 11.57		
	GMT (95%CI)	2.0 (2.0, 2.0)	2.0 (2.0, 2.0)	2.0 (2.0, 2.0)	NA	-
14 days after second vaccination (IPS-6A)	Seroconversion n(%)	53 (89.83)	57 (98.28)	2 (6.67)	<0.0001	-
	(95%CI)	(79.17, 96.18)	(90.76, 99.96)	(0.82, 22.07)		
	GMT (95%CI)	28.3 (21.1, 37.9)	28.9 (21.6, 38.8)	2.3 (1.9, 2.8)	<0.0001	-
28 days after second vaccination (IPS-6A)	Seroconversion n(%)	56 (94.92)	58 (100.00)	0 (0.00)	<0.0001	-
	(95%CI)	(85.85, 98.94)	(93.84, 100)	(0.00, 11.57)		
	GMT (95%CI)	26.2 (21.3, 32.3)	30.7 (25.0, 37.7)	2.0 (2.0, 2.0)	<0.0001	-
6 months after second vaccination (IPS-6A)	Seroconversion n(%)	10(16.95)	14(24.14)	0(0.00)	0.0056	0.3356
	(95%CI)	(8.44,28.97)	(13.87,37.17)	(0.00,11.57)		
	GMT (95%CI)	4.1 (3.3,5.2)	4.8 (3.8,6.1)	2.0 (2.0,2.0)	<0.0001	0.3574

Diminuição expressiva no título de anticorpos ao longo do tempo, em até 6 meses de avaliação.

Dose alta: 1200SU/0.5ml
Dose média: 600SU/0.5ml



Persistência da resposta imune após 2 doses da vacina



Anticorpos neutralizantes (GMT) em diferentes pontos de tempo após 2 doses do cronograma de imunização com 0 e 14 dias (estudo fase II)



Imunogenicidade de 3 doses

Imunogenicidade (anticorpos neutralizantes) após imunização com esquema de 3 doses em 0, 14 e 42 dias no estudo fase II

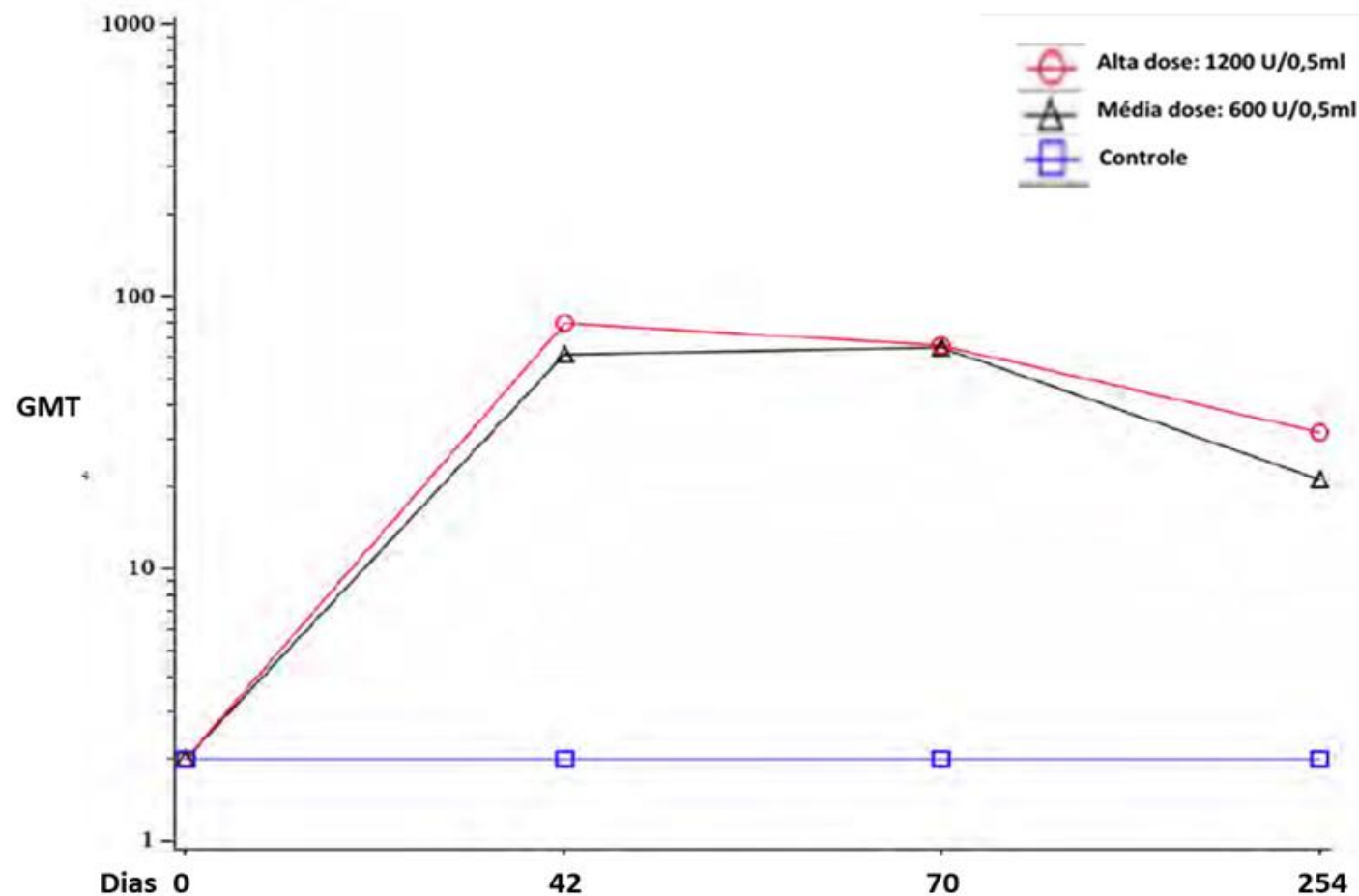
Resposta imune mais robusta do que no esquema 0 e 14 dias, porém menos robusta que no esquema de dose de reforço após 6 meses

Time Point	Parameter	Medium Dose	High Dose	Placebo	P Value (3 groups)	P Value (Medium Dose vs High Dose)
Before vaccination (PPS3)	N	54	58	26		
	seropositive rate n(%) (95%CI)	0(0.00) (0.00,6.60)	0(0.00) (0.00,6.16)	0(0.00) (0.00,13.23)	1.0000	1.0000
	GMT (95%CI)	2.0 (2.0,2.0)	2.0 (2.0,2.0)	2.0 (2.0,2.0)	NA	NA
14 days after second vaccination (PPS)	N	58	60	30		
	seropositive rate n(%) (95%CI)	55 (94.83) (85.62, 98.92)	59 (98.33) (91.06, 99.96)	0 (0.00) (0.00, 11.57)	<0.0001	0.3601
	seroconversion rate n(%) (95%CI)	55 (94.83) (85.62, 98.92)	59 (98.33) (91.06, 99.96)	0 (0.00) (0.00, 11.57)	<0.0001	0.3601
	GMT (95%CI)	27.0 (20.6, 35.4)	40.8 (31.7, 52.4)	2.2 (2.0, 2.5)	<0.0001	0.0272
	GMI (95%CI)	13.5 (10.3, 17.7)	20.4 (15.9, 26.2)	1.1 (1.0, 1.2)	<0.0001	0.0272
28 days after second vaccination (PPS-2B)	N	59	60	30		
	seropositive rate n(%) (95%CI)	55 (93.22) (83.54, 98.12)	59 (98.33) (91.06, 99.96)	0 (0.00) (0.00, 11.57)	<0.0001	0.2068
	seroconversion rate n(%) (95%CI)	55 (93.22) (83.54, 98.12)	59 (98.33) (91.06, 99.96)	0 (0.00) (0.00, 11.57)	<0.0001	0.2068
	GMT (95%CI)	22.2 (17.8, 27.8)	29.1 (23.7, 35.8)	2.0 (2.0, 2.0)	<0.0001	0.0762
	GMI (95%CI)	11.1 (8.9, 13.9)	14.6 (11.9, 17.9)	1.0 (1.0, 1.0)	<0.0001	0.0762
28 days after third vaccination (PPS3)	N	54	58	26		
	seropositive rate n(%) (95%CI)	53 (98.15) (90.11, 99.95)	57 (98.28) (90.76, 99.96)	0 (0.00) (0.00, 13.23)	<0.0001	1.0000
	seroconversion rate n(%) (95%CI)	53 (98.15) (90.11, 99.95)	57 (98.28) (90.76, 99.96)	0 (0.00) (0.00, 13.23)	<0.0001	1.0000
	GMT (95%CI)	45.8 (35.7, 58.9)	74.2 (59.0, 93.3)	2.0 (2.0, 2.0)	<0.0001	0.0052
	GMI (95%CI)	22.9 (17.8, 29.4)	37.1 (29.5, 46.6)	1.0 (1.0, 1.0)	<0.0001	0.0052



Persistência da resposta imune após esquema vacinal com 3 doses

**Diminuição expressiva
no título de
anticorpos ao longo
do tempo, até
6 meses**



Anticorpos neutralizantes (GMT) em diferentes momentos da imunização básica após vacinação com esquema de 0, 14 e 42 dias na fase II (persistência imunológica)



Imunogenicidade de dose de reforço

Imunogenicidade (anticorpos neutralizantes) após imunização com esquema de 0 e 14 dias e dose de reforço após 6 meses na fase II

Time Point	Parameter	Medium Dose (N=53)	High Dose (N=55)	Placebo (N=30)	P value (3 groups)	P value (medium dose vs high dose)
Before booster dose (bPPS1)	Seropositive rate n(%)	8 (15.09)	13 (23.64)	0 (0.00)	0.0071	0.2622
	(95%CI)	(6.75, 27.59)	(13.23, 37.02)	(0.00, 11.57)		
	GMT	3.9	4.7	2.0		
14 days after booster dose (bPPS1)	(95%CI)	(3.1, 5.0)	(3.7, 6.0)	(2.0, 2.0)	<0.0001	0.2722
	Seropositive rate n(%)	53 (100.00)	55 (100.00)	0 (0.00)	<0.0001	1.0000
	(95%CI)	(93.28, 100.00)	(93.51, 100.00)	(0.00, 11.57)		
	Seroconversion rate n(%)	52 (98.11)	55 (100.00)	0 (0.00)		
	(95%CI)	(89.93, 99.95)	(93.51, 100)	(0.00, 11.57)		
	GMT	137.9	175.1	2.0		
	(95%CI)	(99.9, 190.4)	(138.8, 221.0)	(2.0, 2.0)		
GMI	35.11	36.92	1.00			
(95%CI)	(24.32, 50.69)	(28.50, 47.82)	(1.00, 1.00)			

**Resposta imune
mais robusta
do que com o
esquema básico
com 0 e 14 dias**



Limitações - Dados complementares do estudo de fase 1/2

- Não existe (até o momento) correlato imune de proteção para a Covid-19, o que limita conclusões sobre a duração da proteção.

***Correlatos imunes de proteção:** valor ou título conhecido, referentes à resposta imune, que tenha correlação reconhecida com a eficácia conferida pela vacina*



Publicações Avaliadas conforme solicitação da Segunda Diretoria



The NEW ENGLAND JOURNAL *of* MEDICINE

ORIGINAL ARTICLE

Effectiveness of an Inactivated SARS-CoV-2 Vaccine in Chile

Alejandro Jara, Ph.D., Eduardo A. Undurraga, Ph.D., Cecilia González, M.D.,
Fabio Paredes, M.Sc., Tomás Fontecilla, M.Sc., Gonzalo Jara, B.S.E.,
Alejandra Pizarro, M.D., Johanna Acevedo, M.S., Katherine Leo, B.S.E.,
Francisco Leon, M.B.A., Carlos Sans, B.S.E., Paulina Leighton, B.S.E.,
Pamela Suárez, B.S.E., Heriberto García-Escorza, M.S., and Rafael Araos, M.D.



Efetividade da Coronavac no Chile

- Avaliou a efetividade da vacina após imunização em massa de 10,2 milhões de pessoas no Chile, com seguimento **por um período de 3 meses**;
- Nesse estudo não foram coletadas amostras para análise de imunogenicidade;

A efetividade de vacina pode ser afetada pela circulação do vírus em dado território, tipo de variante em circulação, adesão às medidas não-farmacológicas (uso de máscara, distanciamento), nível de exposição da população ao vírus, cumprimento do intervalo de dose e outras condições previstas em bula.



THE LANCET

ARTICLES | [VOLUME 398, ISSUE 10296, P213-222, JULY 17, 2021](#)

Efficacy and safety of an inactivated whole-virion SARS-CoV-2 vaccine (CoronaVac): interim results of a double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial in Turkey

[Prof Mine Durusu Tanriover, MD](#) * • [Prof Hamdi Levent Doğanay, MD](#) * • [Prof Murat Akova, MD](#)  *  •

[Prof Hatice Rahmet Güner, MD](#) • [Prof Alpay Azap, MD](#) • [Prof Sıla Akhan, MD](#) • et al. [Show all authors](#) • [Show footnotes](#)

Published: July 08, 2021 • DOI: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(21\)01429-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)01429-X) •





Eficácia e segurança do uso da vacina Coronavac na Turquia

- Relatada eficácia de 83,5%, **resultado muito diferente daquele obtido no Brasil;**
- Apesar da coleta de amostras para análise de imunogenicidade, não foi relatada qualquer avaliação correlacionando títulos de anticorpos com a eficácia da vacina;
- Não foram relatados os títulos de anticorpos especificamente de casos covid-19 positivos de indivíduos vacinados.



Discussão

- Foram apresentados **dados limitados**, em relação ao tempo de avaliação e tamanho de amostra, **sobre a imunogenicidade induzida pela vacina do estudo fase 3**;
- Resultados do estudo fase 3, que demonstrem qual é o perfil de **decaimento do título de anticorpos ao longo do tempo** são importantes e ainda são aguardados;



Discussão

- Resultados de imunogenicidade em participantes vacinados que tiveram a Covid-19 durante o estudo **são aguardados**.

Esses resultados irão contribuir para o conhecimento e possível definição de correlatos sorológicos de proteção.



Discussão

- Os dados de imunogenicidade apresentados demonstram que a vacina **induz títulos baixos de anticorpos neutralizantes;**
- O acompanhamento no estudo fase 2, com avaliação dos títulos de anticorpos 6 meses após a segunda, demonstrou que **há diminuição expressiva no título de anticorpos ao longo do tempo.**



Pendências

- O Instituto Butantan informou que **apresentaria até 30 de junho de 2021 o relatório com dados adicionais de eficácia e segurança** referente a acompanhamento de participantes

Não foi apresentado até o momento

Impacto na avaliação da duração da proteção e manutenção do balanço benefício-risco



Pendências

- A Anvisa foi notificada em **22/01/2021** sobre o estudo de efetividade conduzido em Serrana;

Informações importantes podem surgir como resultado;

Até o momento a Anvisa não recebeu qualquer dado desse estudo



Conclusão

- As lacunas sobre a imunogenicidade e o acompanhamento dos vacinados no estudo limitam conclusões sobre **duração da proteção** e, por consequência, a **necessidade de doses de reforço**.
- No momento, não há dados **regulatórios** que indiquem **se e quando** haverá necessidade de dose de reforço ou revacinação para nenhuma vacina.



Conclusão

- Dose de reforço ou revacinação podem ser estratégias importantes para a vacinação com esse tipo de tecnologia, contudo, devem ser discutidas com base em dados de efetividade da vacina, no contexto da Saúde Pública.



Frente a todas essas limitações, a Coronavac mantém seu perfil benefício-risco favorável?

- ✓ A proteção demonstrada contra as formas sintomáticas da COVID-19 no estudo fase 3, cumpriu com os critérios regulatórios para Autorização de Uso Emergencial na Anvisa;
- ✓ Não existem evidências que ponham em dúvida a eficácia e a segurança demonstradas no estudo;
- ✓ Dados exploratórios **sugerem** atividade contra variantes de preocupação.



Frente a todas essas limitações, a Coronavac mantém seu perfil benefício-risco favorável?

- ✓ Na perspectiva da GGMed, o perfil benefício-risco se mantém favorável

Contudo, as incertezas apresentadas no dia 17/01 persistem, tais como:

- duração da proteção;
- eficácia contra variantes de preocupação;
- idosos;



Avaliação da solicitação de ampliação do uso emergencial da vacina Coronavac para a população pediátrica acima de 3 anos de idade

Gustavo Mendes Lima Santos

Gerência-Geral de Medicamentos e Produtos Biológicos



Dados clínicos apresentados como suporte para a solicitação de ampliação de uso para população pediátrica

1. Estudo clínico Fase I / II*

Avaliação da **segurança e da imunogenicidade** de diferentes doses da vacina na população pediátrica (3 a 17 anos).

2. Estudo clínico adicional Fase IIb*

Avaliação **de segurança** da vacina na população pediátrica (3 a 17 anos).

*Estudos limitados pelo reduzido número de participantes



Resultados de imunogenicidade

- Demonstram que ocorre **resposta imune induzida pela vacina, incluindo indução de anticorpos neutralizantes**, na população pediátrica avaliada
- Dados de persistência da resposta **com o tempo máximo de 3 meses** após a segunda dose: **queda não expressiva nos títulos de anticorpos**



Incertezas sobre a proteção da vacina na população pediátrica

A eficácia da vacina para a proteção contra Covid-19 na população pediátrica é desconhecida

- Não há correlato de proteção que permita concluir sobre a eficácia em crianças a partir dos dados de imunogenicidade;
- Ausência de avaliação comparativa da imunogenicidade entre a população pediátrica e a população adulta;



Incertezas sobre a proteção da vacina na população pediátrica

Duração da proteção da vacina para a proteção contra a Covid-19 na população pediátrica é desconhecida

Incertezas quanto à duração de proteção para a população pediátrica são somadas às incertezas quanto à duração de proteção e reposta de imunogenicidade em população adulta.



Incertezas sobre a proteção da vacina na população pediátrica

Não é conhecida qual a eficácia ou capacidade de indução de resposta imune pela vacina em **crianças com comorbidades e imunossuprimidas**.



Resultados da avaliação de segurança da vacina na população pediátrica

- A taxa de incidência geral de eventos adversos foi de 25 a 29% nos participantes dos estudos
- A maioria das reações adversas foi de grau leve e moderado
- As reações adversas mais frequentes foram dor no local da injeção e febre
- A incidência de reações adversas após a segunda dose foi menor do que após a primeira dose



Incertezas sobre os riscos da vacina na população pediátrica

O perfil de segurança para o uso da vacina na população pediátrica não foi suficientemente demonstrado

Número **insuficiente** de participantes (586) para caracterizar o perfil de segurança da vacina na população pediátrica (3 a 17 anos)

Estão ausentes informações sobre o número real de participantes em cada um dos 3 subgrupos de faixa etária, de 3 a 5, de 6 a 11 e de 12 a 17 anos.



Incertezas sobre os riscos da vacina na população pediátrica

O perfil de segurança para o uso da vacina na população pediátrica não foi suficientemente caracterizado

Reações adversas em adultos podem ter frequência e gravidade diferentes na população pediátrica.

Reações adversas não reportadas para a população adulta podem ser relacionadas à vacina quando utilizada em populações pediátricas.

O tamanho reduzido do estudo não permite avaliar quais as reações adversas incomuns e raras, que precisam ser investigadas pela potencial gravidade.



Conclusões sobre benefício-risco

- Os dados apresentados são insuficientes para estabelecer o perfil de segurança na população pediátrica;
- Também não permitem o conhecimento sobre a proteção e sua duração conferida pela vacina nessa população;

Benefício/risco **desfavorável** para o uso da vacina em população pediátrica