



**CORONAVÍRUS • COVID - 19 • VACINA**

# **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**



# CORONAVÍRUS • COVID - 19 • VACINA

Submissão  
do Pedido  
(15/12/2021)

Ofício Anvisa  
(22/12/2021)

Reunião  
Anvisa, IB e  
Rep.  
Sociedades  
Médicas  
(06/01/2022)

Reunião  
ANVISA, IB, Rep.  
Sociedades  
Médicas  
(21/12/2021)

Respostas IB  
(30/12/2021)



# CORONAVÍRUS • COVID - 19 • VACINA

Reunião  
Anvisa, IB  
(07/01/2022)

Respostas IB  
(10/01/2022)

Respostas IB  
(12/01/2022)

Ofício Anvisa  
(08/01/2022)

Ofício Anvisa  
(11/01/2022)



# CORONAVÍRUS • COVID - 19 • VACINA

Reunião Anvisa, IB, Rep  
Sociedades Médicas  
(13/01/2022)

Reunião da  
DICOL (20/01/2022)

Reunião Anvisa, IB  
(17/01/2022)



**CORONAVÍRUS • COVID - 19 • VACINA**

# Eficácia e Segurança da Vacina



**CORONAVÍRUS • COVID - 19 • VACINA**

# Estudos Apresentados na Petição Anterior



CORONAVÍRUS • COVID - 19 • VACINA

## Estudo Clínico de Fase I/II

Safety, tolerability, and immunogenicity of an inactivated SARS-CoV-2 vaccine (CoronaVac) in healthy children and adolescents: a double-blind, randomised, controlled, phase 1/2 clinical trial



*Bihua Han\*, Yufei Song\*, Changgui Li\*, Wanqi Yang, Qingxia Ma, Zhiwei Jiang, Minjie Li, Xiaojuan Lian, Wenbin Jiao, Lei Wang, Qun Shu, Zhiwei Wu, Yuliang Zhao, Qi Li, Qiang Gao*

[www.thelancet.com/infection](http://www.thelancet.com/infection) Published online June 28, 2021 [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(21\)00319-4](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(21)00319-4)

**Dose 1: 300 SU**  
**Dose 2: 600 SU**



# CORONAVÍRUS • COVID - 19 • VACINA

## Imunogenicidade

Timepoints	Characteristics	Low-dosage group (N=186)	Medium-dosage group (N=180)	Placebo group (N=94)	P value	
					Three groups	Low vs Medium
Before vaccination	SPR <sup>§</sup> n (%)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	1.0000	1.0000
	(95%CI)	(0.00, 1.96)	(0.00, 2.03)	(0.00, 3.85)		
	GMT <sup>*</sup>	2.0	2.0	2.0	NA	NA
	(95%CI)	(2.0, 2.0)	(2.0, 2.0)	(2.0, 2.0)		
28 days after second dose	SPR <sup>§</sup> n (%)	180 (96.77)	180 (100.00)	0 (0.00)	<0.0001	0.0301
	(95%CI)	(93.11, 98.81)	(97.97, 100.00)	(0.00, 3.85)		
	SCR <sup>§</sup> n (%)	180 (96.77)	180 (100.00)	0 (0.00)	<0.0001	0.0301
	(95%CI)	(93.11, 98.81)	(97.97, 100.00)	(0.00, 3.85)		
	GMT <sup>*</sup>	86.4	142.2	2.1	<0.0001	<0.0001
	(95%CI)	(73.9, 101.0)	(124.7, 162.1)	(2.0, 2.1)		
	GMI	43.2	71.1	1.0	<0.0001	<0.0001
	(95%CI)	(36.9, 50.5)	(62.4, 81.1)	(1.0, 1.0)		

<sup>§</sup>SPR: Seropositive rate; SCR: Seroconversion rate

<sup>\*</sup> The comparison results after logarithmic transformation.

(1) The confidence interval is estimated using the Clopper-Pearson method.

(2) The seroconversion is defined as a post-vaccination Nab titer  $\geq 1:8$  if seronegative ( $<1:8$ ) at baseline, or a 4-fold increase of Nab titer if seropositive ( $\geq 1:8$ ) at baseline.

Resultados de anticorpos neutralizantes de todos os indivíduos no ensaio clínico de Fase II



## Segurança

Category	Low-dosage group (N=219)		Medium-dosage group (N=217)		Placebo Group(N=114)		Total (N=550)		P
	No. of events	No. of subjects (%)	No. of events	No. of subjects (%)	No. of events	No. of subjects (%)	No. of events	No. of subjects (%)	
Total	185	85(38.81)	167	87(40.09)	82	46(40.35)	434	218(39.64)	0.9543
AEs unrelated to vaccination	67	47(21.46)	55	40(18.43)	43	27(23.68)	165	114(20.73)	0.4973
AEs related to vaccination (adverse reactions)	118	56(25.57)	112	63(29.03)	39	27(23.68)	269	146(26.55)	0.5498
Local	51	36(16.44)	53	38(17.51)	3	3(2.63)	107	77(14.00)	<0.0001
Systemic	67	28(12.79)	59	34(15.67)	36	25(21.93)	162	87(15.82)	0.0952
Solicited	103	51(23.29)	92	59(27.19)	29	22(19.30)	224	132(24.00)	0.2758
Unsolicited	15	11(5.02)	19	15(6.91)	10	9(7.89)	44	35(6.36)	0.5148
30 minutes	1	1(0.46)	1	1(0.46)	0	0(0.00)	2	2(0.36)	1.0000
0~ 7 days	118	56(25.57)	111	63(29.03)	39	27(23.68)	268	146(26.55)	0.5498
First dose¶	60	33(15.07)	74	46(21.20)	28	19(16.67)	162	98(17.82)	0.2388
Second dose¶	58	35(16.36)	38	26(12.32)	11	11(9.91)	107	72(13.43)	0.2404

\* The P value was calculated using Fisher's exact probability method.

¶ In safety set of first vaccination, total numbers of participants of each group are 219, 217 and 114; in safety set of second vaccination, total numbers of subjects of each group are 214, 211 and 111.

(1) Related to vaccination means that the relationship between the adverse event and the research vaccine is "possibly related, probably related, and certainly related".

(2) Unrelated to vaccination means that the relationship between the adverse event and the research vaccine is "possibly unrelated, definitely unrelated."

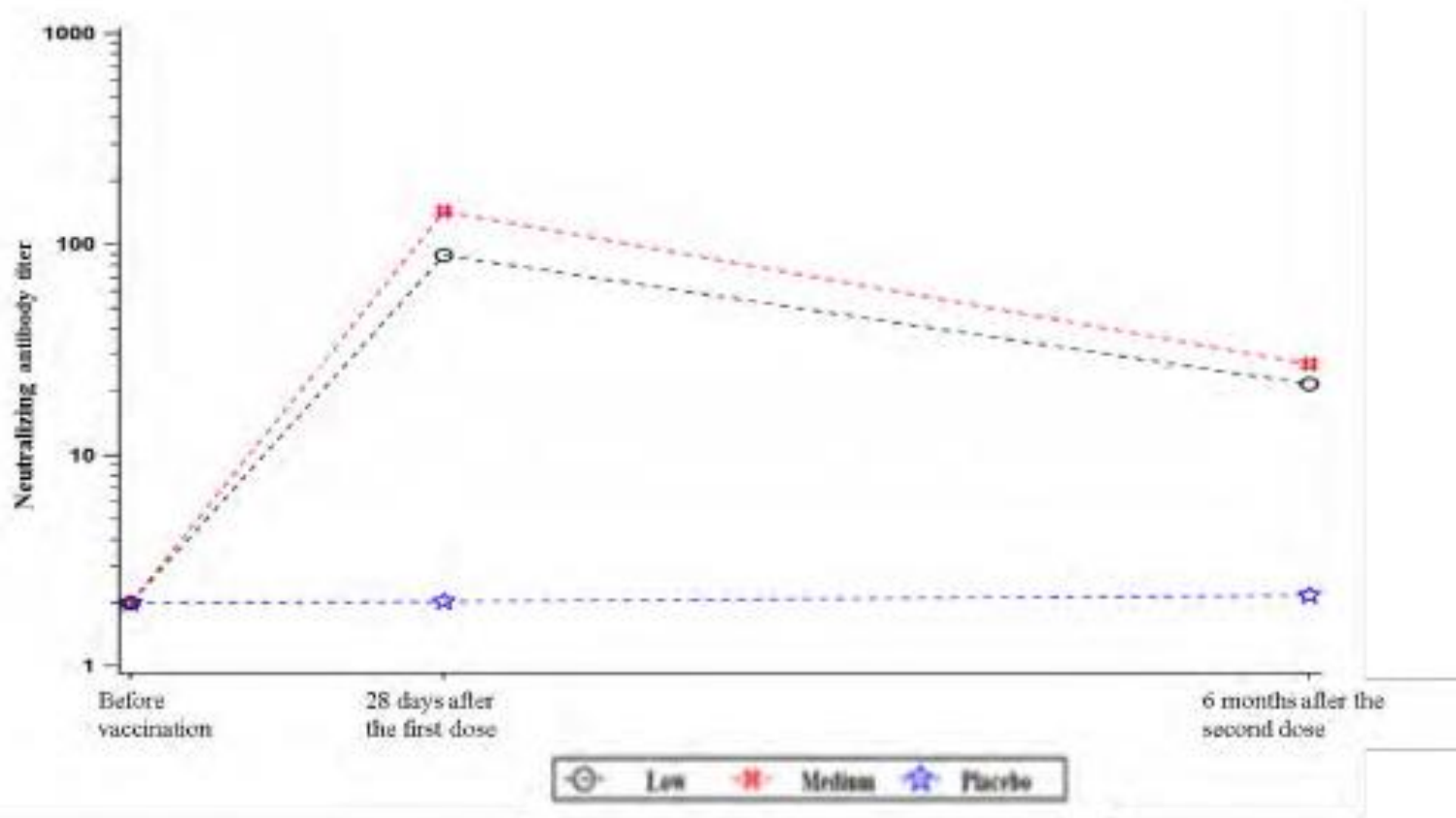
(3) One case of solicited adverse event "skin and mucosal membrane abnormality" occurred in the subjects C242 actually had flushing and itching at the same time. In the analysis of adverse events according to SOC and PT, two preferred terms, "erythema" and "pruritus", were divided according to the MEDDRA coding dictionary and included in the statistical analysis.

Visão geral dos eventos adversos no estudo fase I/II.



# CORONAVÍRUS • COVID - 19 • VACINA

## Persistência Imunológica



6 meses após D2

Títulos de anticorpos neutralizantes antes e após a vacinação em indivíduos de 3 a 17 anos de idade.

## Estudo de Fase IIb

- **Segurança da CoronaVac em crianças e adolescentes: PRO-nCOV-2001 (China)**
- Ensaio clínico randomizado, duplo-cego, controlado por placebo, em crianças e adolescentes de 3 a 17 anos;
- Dados apresentados de 368 participantes que receberam a vacina, e 124 participantes que receberam o placebo: incluindo 100 crianças de 3 a 5 anos, 200 crianças de 6 a 11 anos e 200 adolescentes de 12 a 17 anos.

## Segurança – Estudo Fase IIb

	Vaccine Group (N=375)		Placebo Group (N=25)		Total (N=500)		<i>p</i> - value <sup>[1]</sup>
	No. of Subjects	Incidence (%)	No. of Subjects	Incidence (%)	No. of Subjects	Incidence (%)	
Advers events after vaccination	97	25.87	29	23.20	126	25.20	0.6344
Adverse events related to the investigational vaccine	72	19.20	19	15.20	91	18.20	0.3508
Systemic adverse events	43	11.47	17	13.60	60	12.00	0.5271
Local adverse events	40	10.67	5	4.00	45	9.00	0.0289
Solicited adverse events	69	18.40	17	13.60	86	17.20	0.2734
Unsolicited adverse events	11	2.93	4	3.20	15	3.00	1.0000
Within 30 min	-	-	1	0.80	1	0.20	0.2500
0-7 days	72	19.20	19	15.20	91	18.20	0.3508
8-28 days	-	-	-	-	-	-	-
0-28 days	72	19.20	19	15.20	91	18.20	0.3508
>28 days	-	-	-	-	-	-	-
Adverse events unrelated to the investigational vaccine	45	12.00	16	12.80	61	12.20	0.8747

<sup>[1]</sup>*p*-value is calculated using Fisher's exact test

(1) Adverse events are coded with MedDRA version 24.0.

(2) Being related to the investigational vaccine refers to the casual relationship between the adverse events and the investigational vaccine is 'possibly related', 'probably related' or 'definitely related'.

(3) Being unrelated to the investigational vaccine refers to the casual relationship between the adverse events and the investigational vaccine is 'possibly unrelated' or 'definitely unrelated'.



**CORONAVÍRUS • COVID - 19 • VACINA**

# Novos Estudos Apresentados

## Estudos de Fase III – PRO-nCOV-3002

1. **Avaliação de Eficácia, Segurança e Imunogenicidade:** Estudo Global, Multicêntrico, Controlado por Placebo, Duplo-Cego: 14 mil crianças de 6 meses a 17 anos recrutadas no Chile, Malásia, Filipinas, Turquia e África do Sul
  - *Em andamento: dados preliminares apresentados (Estudo PEDCORONAVAC03CL)*

Os dados até o momento indicam baixa reatogenicidade e bom perfil de tolerância, contudo, na sua maior parte, ainda são cegos.



## Estudos de Fase III – PRO-nCOV-3002

**2. Immunobridging (estudo-ponte de imunidade):** Estudo Aberto, de Superioridade para comparação de Títulos de Anticorpos Neutralizantes em 1000 crianças entre 3 e 11 anos recrutadas na China

- *Em andamento: expectativa de resultados em Fevereiro de 2022*

## Estudos de Efetividade Conduzido no Chile

- Resultado Preliminar de Efetividade na população entre 6 e 16 anos;
- Comparou resultados entre população pediátrica inoculada com CoronaVac, Pfizer e não vacinada, entre 27/06/2021 e 11/12/2021: **a vacinação com CoronaVac se iniciou em setembro de 2021;**
- A efetividade foi avaliada por meio da razão de risco instantânea entre sujeitos tratados e não tratados;
- Os índices de risco foram estimados considerando extensões do modelo de riscos proporcionais de Cox.





# CORONAVÍRUS • COVID - 19 • VACINA

## Efetividade: COVID-19

Treatment			Incidence rate (1,000 person-days)	Effectiveness (%)		
				Partial-PH <sup>1</sup> (95 % CI)	Full-PH <sup>2</sup> (95 % CI)	Stratified <sup>2</sup> (95 % CI)
Unvaccinated	223,099,673	7,773	0.034841	-	-	-
Sinovac (14 days after second dose)	81,618,271	1,459	0.017876	74.37 (72.69 ; 75.95)	74.17 (72.48 ; 75.77)	74.12 (72.39 ; 75.74)
Pfizer (14 days after second dose)	32,118,731	475	0.014789	84.10 (82.38 ; 85.65)	84.64 (82.97 ; 86.14)	84.94 (83.16 ; 86.52)

<sup>1</sup> age and gender, <sup>2</sup> all predictors.



# CORONAVÍRUS • COVID - 19 • VACINA

## Efetividade: Hospitalização

Treatment			Incidence rate (1,000 person-days)	Effectiveness (%)		
	No. of Person-days	No. of Persons		Partial-PH <sup>1</sup> (95 % CI)	Full-PH <sup>2</sup> (95 % CI)	Stratified <sup>2</sup> (95 % CI)
Unvaccinated	223,573,541	173	0.000774	-	-	-
Sinovac (14 days after second dose)	82,149,607	8	0.000097	90.72 (80.29 ; 95.63)	90.68 (80.21 ; 95.61)	90.24 (79.18 ; 95.42)
Pfizer (14 days after second dose)	32,181,459	6	0.000186	92.31 (81.73 ; 96.77)	91.88 (80.63 ; 96.59)	92.23 (80.35 ; 96.93)

<sup>1</sup>age and gender, <sup>2</sup>all predictors.



**CORONAVÍRUS • COVID - 19 • VACINA**

# Acompanhamento de Dados de Eficácia e Segurança



# CORONAVÍRUS • COVID - 19 • VACINA

## Estudos Clínicos Controlados em Andamento

- Resultados Esperados para Março

Show/Hide Columns

Row	Saved	Status	Study Title	Conditions	Interventions	Locations
1	<input type="checkbox"/>	Recruiting	<a href="#">Efficacy, Immunogenicity and Safety of COVID-19 Vaccine , Inactivated in Children and Adolescents</a>	<ul style="list-style-type: none"><li>• COVID-19</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Biological: Inactivated COVID-19 Vaccine</li><li>• Biological: Controlled vaccine</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Hospital de Puerto Montt Puerto Montt, Los Lagos, Chile</li><li>• Clínica Alemana Valdivia Valdivia, Los Ríos, Chile</li><li>• Hospital Universidad Clinico de Antofagasta Antofagasta, Metropolitana, Chile</li><li>• (and 36 more...)</li></ul>
2	<input type="checkbox"/>	Active, not recruiting	<a href="#">Safety and Immunogenicity of COVID-19 Vaccine, Inactivated in Healthy Population Aged From 3 to 11 Years</a>	<ul style="list-style-type: none"><li>• COVID-19</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Biological: COVID-19 Vaccine, Inactivated</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Sheyang County Center for Disease Control and Prevention Yancheng, Jiangsu, China</li></ul>

## Acompanhamento de Dados

- Duração da proteção e potencial de doses de reforço;
- Eficácia em certas populações com alto risco de COVID-19 grave, incluindo crianças altamente imunocomprometidas;
- A eficácia futura da vacina conforme influenciada pelas características da pandemia, incluindo o surgimento de novas variantes (como a ômicron);
- Eficácia da vacina contra Covid-19 grave e óbitos

## Acompanhamento de Dados

- Eficácia da vacina contra infecções assintomáticas;
- Eficácia da vacina contra a transmissão do SARS-CoV-2;
- Reações adversas que são raríssimas ou que requerem um acompanhamento mais longo para serem detectadas;
- Perfil de Segurança a Longo Prazo.



**CORONAVÍRUS • COVID - 19 • VACINA**

# Considerações das Sociedades Médicas

**Sociedade Brasileira de Pediatria  
Sociedade Brasileira de Imunizações  
Sociedade Brasileira de Infectologia**

*"As referidas sociedades apoiam a autorização e extensão do uso da vacina Coronavac para crianças de 6 a 17 anos.*

*A futura ampliação do uso da vacina para as crianças menores de 6 anos fica condicionada à análise de dados para este grupo etário, assim que eles estiverem disponíveis."*



## Sociedade Brasileira de Imunologia

*"Dadas as circunstâncias epidemiológicas, a falta de estudos nesta faixa etária e a presumível segurança de uma vacina inativada parece razoável recomendar a aprovação emergencial."*

## Associação Brasileira de Saúde Coletiva

*"...favorável a liberação em caráter emergencial da vacina Coronovac para população de 6 a 16 anos de idade (...) com duas doses e um intervalo de 28 dias entre elas.*

*Logicamente outros aspectos devem ser levados em conta na decisão da Anvisa para aprovação de qualquer produto para uso humano"*



**CORONAVÍRUS • COVID - 19 • VACINA**

# Avaliação Benefício-Risco

## Considerações da Área Técnica

- A totalidade das evidências científicas disponíveis sugerem que há benefícios e segurança para utilização da vacina na população pediátrica;
- Ausência de tratamentos medicamentosos aprovados para crianças abaixo de 12 anos;
- No caso de aprovação pela Diretoria Colegiada, a orientação da área técnica é que a faixa etária seja limitada a **crianças de 6 a 17 anos (não imunocomprometidas)** no esquema de duas doses com intervalo de 28 dias, com a sugestão dos seguintes compromissos por parte do Instituto Butantan:
  - ✓ Apresentação e avaliação criteriosa dos dados de estudos clínicos controlados que estão em andamento;
  - ✓ Farmacovigilância Ativa.

# CORONAVÍRUS • COVID - 19 • VACINA



## Orientações:

- ✓ **Mesma Formulação** que aquela aplicada em adultos;
- ✓ **Mesma Dose:** 600 SU em 0,5 mL;
- ✓ **Mesma Posologia:** duas doses no intervalo entre 28 dias;
- ✓ **Faixa Etária:** 6 a 17 anos;
- ✓ **Não aplicar em crianças imunocomprometidas**

## Agência Nacional de Vigilância Sanitária - Anvisa



[www.gov.br/anvisa](http://www.gov.br/anvisa)