



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

**PARECER PÚBLICO DE AVALIAÇÃO DO MEDICAMENTO –  
APROVAÇÃO**

**1. Sumário das características do medicamento**

Categoria: Produto Biológico Novo.

**1.1. Nome do medicamento, composição e apresentações comerciais registradas**

A Fundação Oswaldo Cruz solicitou o registro do produto Vacina covid-19 (recombinante), suspensão injetável, 0,5mL/dose, na vigência da RDC n. 55/2010.

Cada dose do produto contém  $5 \times 10^{10}$  partículas virais (pv) pv/mL.

Excipientes: L-Histidina, cloridrato de L-histidina monoidratado, cloreto de magnésio hexaidratado, polissorbato 80, etanol, sacarose, cloreto de sódio, edetato dissódico dihidratado (EDTA) e água para injetáveis.

Apresentações registradas: Suspensão injetável em embalagem com 1, 10 e 50 frascos-ampola contendo 2,5 mL (5 doses) cada.

**1.2. Informações gerais do medicamento**

A vacina é de venda sob prescrição médica e de uso adulto.

**a) Indicações terapêuticas**

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

**b) Modo de administração e posologia**

O esquema de vacinação com a vacina covid-19 (recombinante) consiste de duas doses separadas de 0,5 mL cada. A segunda dose deve ser administrada entre 4 e 12 semanas após a primeira dose.

Recomenda-se que indivíduos que receberam uma primeira dose da vacina covid-19 (recombinante) concluam o esquema de vacinação com a mesma vacina covid-19 (recombinante).

**1.3. Locais de fabricação do medicamento**

Os locais envolvidos na fabricação do medicamento estão descritos a seguir.



<b>Razão Social</b>	<b>Operação</b>	<b>CBPF</b>
WuXi Biologics Co., Ltd <sup>b</sup> 108 Meiliang Road Mashan Binhu District WuXi Jiangsu 214092 China	Fabricação da substância ativa (DS) Teste de QC da DS	Resolução – RE nº5379, de 23/12/2020. IFA biológico: vetor adenovírus recombinante de chimpanzé, deficiente para replicação, para expressão da glicoproteína Spike (S) do vírus SARS-CoV-2
Fundação Oswaldo Cruz- FIOCRUZ Instituto de Tecnologia em Imunobiológicos – Bio- Manguinhos Av. Brasil, 4365 – Manguinhos- Rio de Janeiro- Brasil 21045-900	Fabricação do produto terminado Embalagem primária e secundária do produto terminado Teste de controle de qualidade do produto terminado	Resolução – RE nº1203, de 13/05/2019.

O Certificado de Boas Práticas de Fabricação para a linha/ forma farmacêutica do medicamento, emitido pela Anvisa, estava válido no momento da concessão do registro.

## **2. Dados de tecnologia farmacêutica**

A vacina covid-19 (recombinante) é uma suspensão injetável, 0,5mL/dose, contendo 1x10<sup>11</sup> partículas virais (pv) pv/mL de vetor adenovírus recombinante de chimpanzé, deficiente para replicação (ChAdOx1), que expressa a glicoproteína SARS-CoV-2 Spike (S), produzido em células renais embrionárias humanas (HEK) 293 geneticamente modificadas, apresentada em frascos multidose com 10 doses. A formulação contém os seguintes excipientes: histidina, sacarose, cloreto de sódio, cloreto de magnésio hexahidratado, edetato de sódio, etanol, polissorbato 80 e água para injeção.

O processo de fabricação desta vacina foi desenvolvido na Universidade de Oxford, no Reino Unido, juntamente com a empresa AstraZeneca (AZ). Através de um acordo de transferência de tecnologia, a Fundação Oswaldo Cruz (Fiocruz) internalizou todas as etapas de fabricação, podendo a vacina registrada ser totalmente fabricada no Brasil.

### **2.1. Caracterização, controle de qualidade e estabilidade do insumo farmacêutico ativo (IFA)**

#### **2.1.1. Substância ativa**

##### **2.1.1.1. Adenovírus modificado ChAdOx1 nCoV-19**

Os adenovírus são partículas icosaédricas não encapsuladas (vírions), possuindo entre 80 e 100 nm de diâmetro, com fibras proeminentes saindo dos 12 vértices. A vacina desenvolvida



pela Universidade de Oxford consiste no vetor de adenovírus símio deficiente para replicação por deleção da região do gene E1 (ChAdOx1), contendo DNA que codifica o antígeno da glicoproteína de superfície estrutural (proteína Spike) do SARS-CoV-2 (nCoV-19).

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

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

As características estruturais da vacina (AZD1222) foram examinadas usando vários métodos analíticos ortogonais. As técnicas e metodologias analíticas aplicadas para a caracterização do AZD1222 são capazes de avaliar as propriedades físico-químicas e biológicas do produto.

As propriedades biológicas do AZD1222 foram avaliadas para determinar a infectividade e a expressão da proteína adenovírus (exon) e da proteína spike SARS Cov-2 in vitro.

#### **2.1.1.2. Células T-REx™-293**

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

Os testes nos bancos de células são realizados de acordo com as recomendações dos guias da FDA, ICH e WHO para qualificação de substratos celulares e outros materiais biológicos utilizados na produção de produtos biológicos/biotecnológicos.

Os bancos de células foram testados quanto à identidade, segurança e pureza, e todos os resultados dos testes atenderam aos critérios de aceitação.

#### **2.1.2. Fabricação**

A fabricação da substância ativa é realizada na empresa WuXi Biologics Co., Ltd, a partir do processo de fabricação 4 em grande escala, desenvolvido a partir dos processos de fabricação anteriores dos quais os lotes utilizados nos estudos clínicos foram derivados.

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



O processo de fabricação *upstream* em WuXi é essencialmente controlado e operado sob as mesmas condições e com os mesmos limites de ação e critérios de aceitação que os locais de fabricação dos lotes clínicos. As pequenas diferenças estão associadas ao ajuste da instalação e não devem impactar no desempenho do processo.

A comparabilidade entre a substância ativa fabricada pelos diferentes processos de fabricação, incluindo o processo utilizado na fabricação de lotes clínicos e o processo 4 (lotes comerciais), foi planejada para comparar parâmetros de liberação, testes de caracterização e resultados de estabilidade. Os resultados parciais apresentados demonstraram comparabilidade aceitável da DS fabricada pelos diferentes processos de fabricação.

Foi demonstrada a fabricação consistente da substância ativa, sendo que os resultados finais de validação serão apresentados à Agência quando disponíveis (vide item relativo ao termo de compromisso).

### **2.1.3. Impurezas**

As impurezas derivadas do processo e as relacionadas ao produto foram identificadas e são controladas durante o processo de fabricação e avaliadas para liberação do produto.

Impurezas relacionadas ao produto, que podem estar presentes na substância ativa ou no produto terminado AZD1222, e a sua detecção foram avaliadas quanto a adenovírus competente para replicação (RCA), partículas virais vazias, partículas virais não infecciosas e agregados.

O vetor ChAdOx1, utilizado para a fabricação da vacina, é deficiente para replicação e, para garantir ainda mais a ausência de adenovírus competente para replicação (RCA), um ensaio de RCA em células é usado na caracterização de sementes virais, e como um controle em processo para cada lote do granel da colheita de vírus.

As impurezas relacionadas ao produto e ao processo foram bem caracterizadas, são controladas e foi demonstrada ausência de partículas RCA na vacina.

### **2.1.4. Controle de Qualidade**

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

A empresa apresentou as especificações definidas para o controle de qualidade da substância ativa. As especificações e métodos de controle de qualidade foram totalmente desenvolvidos *in-house* (metodologia interna). A caracterização da substância ativa é feita por avaliação de propriedades físico-químicas, biológicas e imunológicas de acordo com o Guia ICH Q6B, e os critérios de aceitação propostos foram estabelecidos com base em testes de lotes de vetores adenovirais fabricados usando processo semelhante.



Para o controle da qualidade do granel da substância ativa são realizados os seguintes testes: aspecto, pH, osmolalidade, infectividade, identidade, biocarga, concentração de partículas virais, razão DNA:proteína, razão partícula viral: infecção viral, DNA celular residual e proteína residual de célula hospedeira, benzoase residual, endotoxinas bacterianas e concentração de polissorbato 80. O teste de RCA é realizado como controle em processo.

Todos os métodos não compendiais foram validados, atendendo ao disposto na RDC 166/2017.

Os testes, especificações e métodos do controle de qualidade foram considerados adequados para garantir a qualidade da substância ativa.

#### **2.1.5. Estabilidade**

A empresa apresentou dados preliminares de estudos de estabilidade a partir de lotes de desenvolvimento (lotes clínicos), considerados lotes de estabilidade primária, e lotes comerciais fabricados em WuXi pelo processo 4.

A substância ativa é armazenada ultracongelada e foi considerado para aprovação um prazo inicial de validade de 6 meses.

## **2.2. Processo de fabricação do medicamento, controle de qualidade e estabilidade**

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

A Universidade de Oxford desenvolveu a vacina ChAdOx1 nCoV-19 e celebrou um contrato de licença global com a AstraZeneca (AZ) para desenvolvimento e fabricação. A Fundação Oswaldo Cruz (Fiocruz), fabricante do produto terminado, tem uma sublicença da AZ para fabricar a vacina. O processo de fabricação da vacina na Fiocruz é o mesmo desenvolvido pela Universidade de Oxford.

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

#### **2.2.1. Fabricação**

A Fiocruz é responsável pela fabricação do produto terminado, bem como a realização de testes de controle de qualidade para sua liberação, além de realização de estudos de estabilidade e controle de qualidade de excipientes e embalagem. O fabricante forneceu a descrição do processo de fabricação identificando os parâmetros críticos de processo, atributos de qualidade e testes dos controles em processo, bem como a descrição do processo



de filtração esterilizante, estudos de validação, os equipamentos e insumos utilizados na produção.

O processo de fabricação é uma combinação de processo asséptico com esterilização terminal. O processo de fabricação do produto terminado consiste basicamente do descongelamento da substância ativa, diluição com tampão de formulação de mesma composição e filtração esterilizante, atingindo-se uma concentração alvo de partícula viral de  $1 \times 10^{11}$  vp/ mL. O granel final é em seguida, envasado em frascos de vidro, formando o produto terminado.

A empresa encaminhou informações sobre o controle das etapas críticas e intermediárias de processo, bem como dados de fabricação de lotes pré-qualificação, tendo sido considerado aceitável a realização de validação de processo concorrente.

Também foi realizada a comparabilidade entre os processos de fabricação clínico e comercial (Fiocruz), indicando ausência de impacto das diferenças de processo identificadas. A comparabilidade entre o produto terminado utilizado nos estudos clínicos e o fabricado na Fiocruz é item de termo de compromisso (vide parte específica).

### **2.2.2. Controle de Qualidade**

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

Para o controle de qualidade da vacina são realizados os testes de aspecto, pH, osmolalidade, infectividade, identidade, concentração de partículas virais esterilidade, razão DNA: proteína, razão de concentração de partículas virais: título de vírus infeccioso, polissorbato 80, integridade do sistema de fechamento, partículas subvisíveis, endotoxinas bacterianas, esterilidade e volume extraível.

Os métodos foram validados pela empresa AstraZeneca (AZ) e transferidos para a Fiocruz.

### **2.2.3. Caracterização de impurezas**

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

### **2.2.4. Embalagem**

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

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



### **2.2.5. Estabilidade**

Foram apresentados dados de 3 meses de estudo de estabilidade de longa duração em andamento (+2°C e +8°C) e de um mês em condições aceleradas (25 ± 2°C). Todos os resultados estavam de acordo com as especificações.

Não foram apresentados dados de estabilidade do produto envasado na Fiocruz, ficando em termo de compromisso a necessidade de apresentação desses dados quando disponíveis (vide parte específica sobre termo de compromisso).

Considerando os dados disponíveis, foi considerado para aprovação o prazo de validade de 6 meses para o produto terminado quando armazenado a +2°C e +8°C. Após aberto, a estabilidade em uso do produto é de no máximo 6 horas a uma temperatura de +2°C a +8°C.

## **3. Dados de segurança e eficácia**

### **3.1. Aspectos não clínicos**

Os estudos não clínicos realizados, em andamento e planejados, incluem estudos de farmacologia (avaliação de imunogenicidade, atividade biológica e segurança farmacológica) e de segurança (toxicidade de doses repetidas, toxicidade reprodutiva, biodistribuição). Até o momento, estudos de imunologia e atividade biológica (incluindo vacinação de reforço inicial) da vacina covid-19 (recombinante), também identificada neste documento como AZD1222, foram realizados em camundongos, primatas não humanos, furões e porcos. Os estudos de toxicidade de dose repetida que embasaram os estudos clínicos basearam-se naqueles realizados com a mesma plataforma, mas para vacinas diferentes. Os estudos não clínicos conduzidos até o momento com a vacina AZD1222 e vacinas com plataformas semelhantes demonstram que elas são bem toleradas e não estão associadas a quaisquer efeitos adversos em ratos. Vacinas semelhantes não mostram evidência de replicação ou disseminação após injeção intramuscular (IM) em camundongos. A vacina AZD1222 é imunogênica em modelos de camundongos, furões, primatas não humanos (NHP) e porcos, induzindo respostas imunes humorais e celulares. A vacinação com AZD1222 reduziu significativamente a carga viral após um desafio de SARS-CoV-2 em macacos rhesus sem evidência de doença exacerbada pela vacina.

### **3.2. Aspectos clínicos**

#### **3.2.1. Introdução**

Em dezembro de 2019, um grupo de pacientes com pneumonia de causa desconhecida foi descoberto em Wuhan, China, e os pacientes foram posteriormente confirmados como infectados com o novo coronavírus (CoV) agora conhecido como SARS-CoV-2 (Zhou et al 2020). Em janeiro de 2020, houve um aumento da evidência de transmissão de pessoa para pessoa, visto que o número de casos começou a aumentar rapidamente na China. A OMS



declarou o novo coronavírus uma pandemia em 11 de março de 2020. Até 14 de dezembro de 2020, houve mais de 74 milhões de casos confirmados e 1,6 milhão de mortes confirmadas em todo o mundo (OMS, 2020b). Os primeiros dados epidemiológicos mostram que aproximadamente 12% dos indivíduos com SARS-CoV-2 positivos requerem hospitalização e, destes, quase 24% podem precisar de tratamento na unidade de terapia intensiva (Guan et al 2020, Centros de Controle e Prevenção de Doenças, 2020). A COVID-19 mais grave geralmente se apresenta como pneumonia viral e doença sistêmica com impacto em múltiplos sistemas de órgãos. A idade avançada, sexo masculino e comorbidades, como doença cardiovascular, respiratória ou diabetes tipo 2 são fatores de risco para a progressão da doença e complicações associadas e morte (Arentz et al 2020; Grasselli et al 2020; Guan et al 2020; Williamson et al 2020). Embora os mecanismos por trás do risco aumentado ainda não estejam totalmente compreendidos, a presença de comorbidades com inflamação subjacente e disfunção endotelial, combinada com a função orgânica basal já comprometida, aumentam a suscetibilidade a mais estresse oxidativo, inflamação e alterações do metabolismo por COVID-19 (Ayres 2020; Guzik et al 2020; Madjid et al 2020).

A evolução da pandemia varia entre os países, afetados em parte por diferentes estratégias de contenções que vão do bloqueio extremo à inação relativa. Como resultado, houve (e continuam a ter) ondas regionais da doença. Globalmente, os governos reconheceram que uma vacina eficaz contra COVID-19 é a única forma de garantir uma estratégia segura e sustentada de saída dos bloqueios repetidos. A pandemia COVID-19 causou grandes perturbações aos sistemas de saúde com impactos socioeconômicos significativos e vacinação generalizada é necessária com urgência.

#### Racional para o desenvolvimento da vacina candidata AZD1222

O desenvolvimento de AZD1222, também referida como ChAdOx1 nCoV-19, foi iniciado pela Universidade de Oxford com a transferência subsequente das atividades de desenvolvimento para a AstraZeneca.

A vacina COVID-19 (AZD1222) da AstraZeneca é um adenovírus de chimpanzé recombinante deficiente em replicação (ChAd) que codifica a glicoproteína de superfície SARS-CoV-2 S. O potencial terapêutico de AZD1222 é conferido através da expressão da glicoproteína S, e é projetado para estimular/preparar uma resposta imune protetora em relação ao Vírus SARS CoV-2.

As subunidades da proteína spike (S) foram selecionadas como antígenos candidatos para o desenvolvimento da vacina. Elas são responsáveis pela ligação da enzima conversora de angiotensina 2 do receptor celular através do domínio de ligação ao receptor e fusão de vírus e membranas celulares, mediando assim a entrada de SARS-CoV-2 nas células alvo.

A proteína S tem um papel essencial na entrada do vírus e determina o tropismo de tecidos e células, bem como a gama de hospedeiros. Os papéis da proteína S na ligação do receptor e fusão da membrana a tornam um alvo desejável para vacinas e antivirais em desenvolvimento. A proteína spike (S) é uma proteína transmembrana trimérica do tipo I localizada na superfície do envelope viral, dando origem a saliências em forma de pico do vírion SARS-CoV-2. A sequência de ácido nucleico que codifica a proteína S recombinante expressa por





AZD1222 foi incorporada no vetor adenoviral ChAdOx1, e nenhum outro componente do SARS CoV-2 faz parte do AZD1222. O transgene da glicoproteína S e o produto do gene não são tóxicos ou patogênicos e não conferem vantagem ao vetor viral em termos de sobrevivência ou recombinação, de acordo com dados obtidos pela empresa desenvolvedora. O vetor é impulsionado pelo promotor inicial do citomegalovírus que inclui o íntron A com a sequência de sinal do ativador do plasminogênio no terminal N. AZD1222 expressa uma sequência de codificação otimizada por códons para a proteína S a partir da sequência do genoma SARS-CoV-2 (MN908947).

### Mecanismo de ação

AZD1222 é uma vacina monovalente composta de um único vetor de adenovírus recombinante de chimpanzé, deficiente para replicação (ChAdOx1), que codifica a glicoproteína S de SARS-CoV-2. Após a administração, esta glicoproteína S é expressa localmente e estimula uma resposta imune humoral e celular. O vetor viral ChAdOx1 (AdvY25) é deficiente para replicação devido à deleção da região do gene essencial E1. Assim, o vírus só pode se propagar em células que expressam funções E1 e é incapaz de se replicar em animais vacinados ou humanos.

A plataforma ChAdOx1 foi ou está sendo usada em estudos clínicos com antígenos de vários patógenos, como gripe, tuberculose, malária, chikungunya, Zika, MERS-CoV e meningococo capsular do grupo B. Os vetores ChAdOx1 induzem respostas imunes humoral e mediadas por células (Hassan et al 2020).

Os adenovírus de chimpanzé têm uma gama de hospedeiros muito limitada, são incapazes de infectar células vegetais, não são conhecidos por serem patogênicos a qualquer outra espécie animal e não se integram ao genoma. Essas propriedades não são modificadas no AZD1222, que é também deficiente na replicação. O cassete de expressão do antígeno não altera a rota de transmissão ou gama de hospedeiros do vetor viral ChAdOx1. Se um chimpanzé é acidentalmente exposto, uma dose baixa de um vírus com deficiência de replicação é improvável que cause sintomas e a vacina e o produto do gene expresso seria decomposto e processado naturalmente pelo sistema imunológico.

A seleção da plataforma ChAdOx1 ofereceu a oportunidade de produzir rapidamente um candidato a Vacina COVID-19 para estudos clínicos, contando com informações sobre a resposta imune, dose resposta e segurança obtidas a partir da experiência com outros construtos de vacina candidata sob desenvolvimento. Além disso, a plataforma permite a produção rápida de grandes quantidades de vacina e o produto pode ser formulado para armazenamento de 2 a 8°C, simplificando os requisitos da cadeia de frio.

### ***3.2.2. Visão geral do programa de desenvolvimento clínico***

O programa de desenvolvimento clínico para investigação da eficácia, segurança e imunogenicidade da vacina covid-19 (recombinante) para a prevenção de COVID-19 consiste em nove estudos em andamento, incluindo cinco estudos patrocinados pela Universidade de



Oxford, três estudos patrocinados pela empresa AZ e 1 estudo patrocinado pela empresa Serum Institute of India/Indian Council of Medical Research.

Nas condições atuais de uma emergência extrema de saúde pública e em consulta com MHRA, EMA e outras autoridades regulatórias, o requerente desenvolveu uma estratégia para produzir estimativas precoces da eficácia, segurança e imunogenicidade da AZD1222 com base em uma análise conjunta de estudos em andamento. Os dados são agrupados a partir dos primeiros quatro estudos do programa clínico: COV001 (Fase I/II); COV002 (Fase II/III); COV003 (Fase II/III) e COV005 (Fase I/II). Esses estudos foram todos patrocinados pela Universidade de Oxford. Uma visão geral dos estudos da Universidade de Oxford que formam a base apresentada como comprovação da eficácia clínica, segurança e a evidência de imunogenicidade é fornecida na Tabela 1. Esses estudos compuseram o conjunto de dados de análise agrupada. Na Tabela 2 consta uma visão geral dos estudos adicionais do programa clínico da vacina.

Tabela 1. Estudos incluídos na análise agrupada.

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

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

<sup>b</sup> Dose estimada administrada, consulte Seção 2 para informações adicionais

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



Tabela 2. Estudos clínicos adicionais do programa clínico.

Study Identifiers Region	COV004 (PACTR20200568189 5696) Kenya	D8110C00001 (NCT04516746 EudraCT number 2020-001228-32) United States, Chile, Peru	D8111C00001 Russia	D8111C00002 (NCT04568031) Japan	ICMR/SII- COVISHIELD India
Sponsor	University of Oxford	AstraZeneca	AstraZeneca	AstraZeneca	ICMR/SIPL
Start Date/Status	October 2020 / Ongoing	August 2020 / Ongoing	On Hold <sup>b</sup>	August 2020 / Ongoing	August 2020 / Ongoing
Phase	Ib/II	III	III	I/II	II/III
Design	participant-blind, randomised, controlled	double-blind, randomised, controlled	Open label	double-blind, randomised, controlled	observer-blind, randomised, controlled
Planned number of participants	~400	~30000	~100	~256	~1600
Participant characteristics	≥ 18 yr, healthy	≥ 18 yr, healthy or with medically- stable chronic disease	≥ 18 yr, healthy	≥ 18 yr, healthy	≥ 18 yr, healthy
Number of doses (IM route)	1	2	1	2	2
AZD1222 dose levels <sup>c</sup>	SD: $5 \times 10^{10}$ vp	SD: $5 \times 10^{10}$ vp	SD: $5 \times 10^{10}$ vp	SD: $5 \times 10^{10}$ vp	SD: $5 \times 10^{10}$ vp OR COVISHIELD: $5 \times 10^{10}$ vp
Control	Rabies vaccine	Saline Placebo	None	Saline Placebo	Placebo (Vaccine vehicle)
Planned dose interval	-	4 wk	-	4 wk	4 wk
Study Identifiers Region	COV004 (PACTR20200568189 5696) Kenya	D8110C00001 (NCT04516746 EudraCT number 2020-001228-32) United States, Chile, Peru	D8111C00001 Russia	D8111C00002 (NCT04568031) Japan	ICMR/SII- COVISHIELD India
Case detection	Passive	Passive and active (weekly contacts)	Not applicable	Passive	Passive
Planned duration of Follow-up	~365 days after the dose	~730 days after the first dose	~180 days after the dose	~365 days after the first dose	~180 days after the last dose

<sup>c</sup> None of these studies contribute data to this application; therefore they are not listed in CTD Module 5.2

<sup>d</sup> Vaccinations not started; safety data in review by Russian Ministry of Health

<sup>e</sup> AstraZeneca assay of reference, see Section 1.4.2 for additional details

ICMR = Indian Council on Medical Research; IM = intramuscular; vp = viral particles; wk = weeks; yr = years; MenACWY meningococcal group a, c, w-135, and y conjugate vaccine; SII = Serum Institute of India Private Limited/delete this default footnote as required.

### 3.2.3. *Desvios do projeto dos estudos planejados inicialmente, para estudos incluídos nas análises agrupadas*

Durante o desenvolvimento da vacina, devido a uma diferença na determinação da concentração de partículas virais entre 2 métodos analíticos (espectroscopia UV e qPCR), um subconjunto de participantes no estudo COV002 que deveriam receber como dose inicial  $5 \times 10^{10}$  pv (designada como SD) por protocolo realmente recebeu  $2,2 \times 10^{10}$  pv (designada como LD). Os participantes que receberam LDS foram incluídos nas análises combinadas de eficácia e imunogenicidade. Um pequeno número de participantes no estudo COV005 também recebeu a LD devido à variabilidade no teste usado para quantificar partículas virais



no produto terminado (DP). Dados dos participantes do estudo COV005 foram incluídos apenas na análise conjunta de segurança.

Estas discrepâncias na dose ocorreram no início do programa clínico; metodologias analíticas desde então foram validadas (cromatografia EAX) pela AZ para alcançar um nível de confiança na determinação da concentração de partículas virais. A intenção inicial deste programa era implementar uma imunização de dose única. Quando se tornou aparente, após a revisão dos dados de imunogenicidade do COV001, que uma segunda dose forneceu imunogenicidade aumentada, uma decisão foi tomada para avaliar mais extensivamente um esquema de 2 doses. Como resultado, e no contexto de restrições logísticas relacionadas às condições de fabricação em paralelo ao programa clínico, ocorreram atrasos na disponibilidade do material dos ensaios clínicos para a segunda dose de vacinações em todos os 4 estudos, afetando principalmente os estudos COV001 e COV002 do Reino Unido. Devido a estes atrasos, o intervalo entre as doses 1 e 2 (originalmente pretendia variar de 4 a 12 semanas) na verdade variou de 4 a 26 semanas.

#### **3.2.4. Eficácia clínica – análise agrupada**

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

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

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

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

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



#### **3.2.4.1. Metodologia**

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

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

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

#### **3.2.4.2. Resultados de eficácia**

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

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

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

##### **3.2.4.2.1. Características da população analisada**

Dados demográficos e características de linha de base para o conjunto de análise de eficácia SDSO soronegativo + LDSO soronegativo.

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

- 6% dos participantes tinham  $\geq 65$  anos de idade e a média de idade era de aproximadamente 42 anos;
- 61% dos participantes eram mulheres;



- 83% dos participantes eram brancos, 4% eram negros, 5% eram outros, 4% eram asiáticos;
- 36% dos participantes tinham uma comorbidade no início do estudo.

Dados demográficos e características de linha de base para a Análise de Imunogenicidade SDS + LDS.

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

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

#### 3.2.4.2.2. *Eficácia primária*

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

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

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

Uma análise de sensibilidade do desfecho primário usando o princípio ITT forneceu resultados semelhantes àsquelas observadas para a análise primária (Tabela 3).

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

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



Tabela 3. Desfecho Primário – Eficácia da Vacina para Incidência do Primeiro COVID-19 Sintomático com SARS-CoV-2 Virologicamente Confirmado Ocorrendo > 15 Dias Após a Segunda Dose

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

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

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

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

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

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

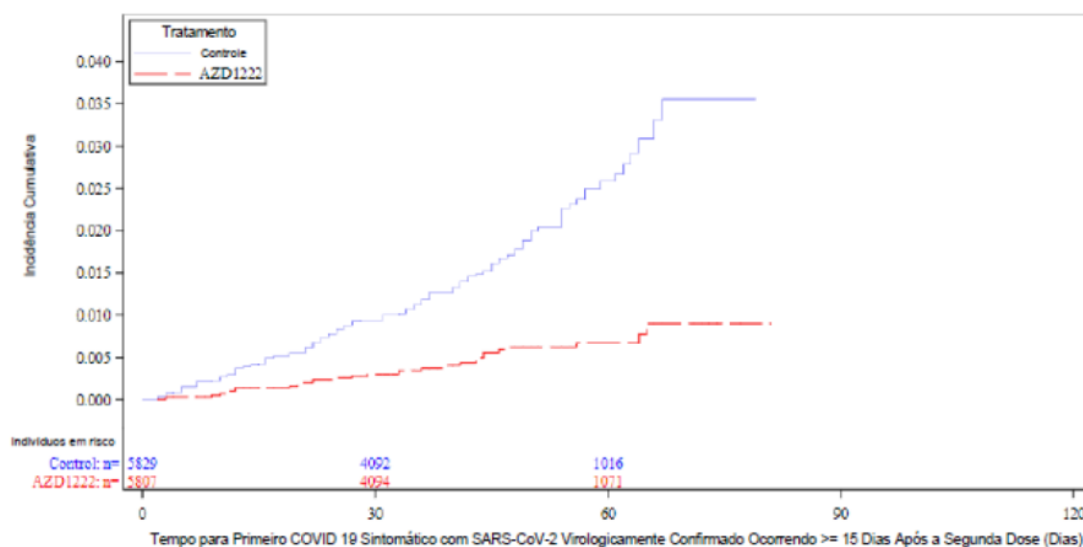


Figura 1. Gráfico da incidência cumulativa para tempo para primeiro COVID-19 sintomático com SARS-CoV-2 virologicamente confirmado ocorrendo  $\geq 15$  Dias após a segunda dose (SDDS + LDSD soronegativo para conjunto de análise de eficácia).



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

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

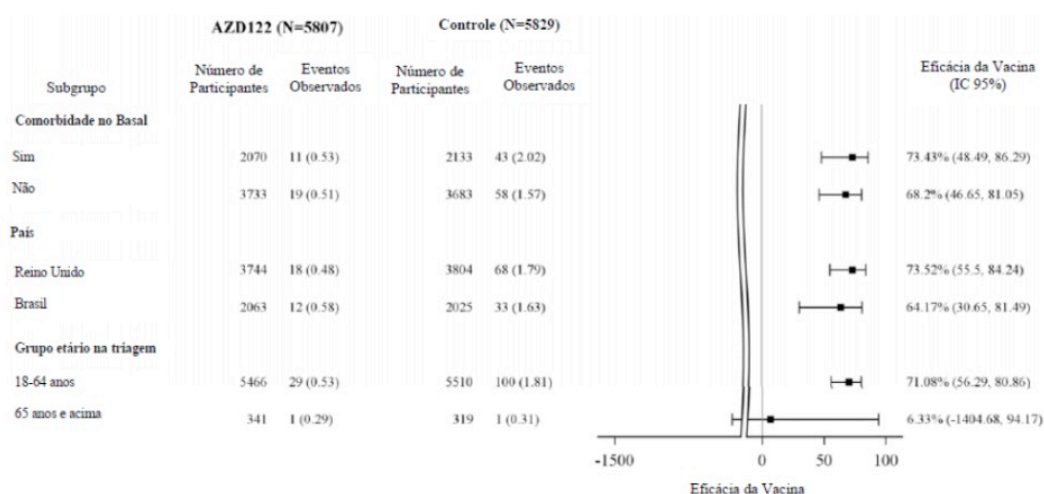


Figura 2. Análise de Subgrupo da Eficácia da Vacina para Incidência de Primeiro COVID-19 com SARS-CoV-2 Virologicamente Confirmado Ocorrendo  $\geq 15$  Dias Após a Segunda Dose – Forest Plot (SDSD + LDSD Soronegativo para Conjunto de Análise de Eficácia)

### 3.2.4.2.3. Análises Exploratórias de Dose e Intervalos

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

A população de análise de eficácia LDSD consiste em participantes do Reino Unido apenas (para Estudo COV002), enquanto a população de análise de eficácia SDSD inclui participantes do Reino Unido (Estudo COV002) e Brasil (Estudo COV003). A demografia completa e as características da linha de base dos participantes de um regime de SDSD ou





LDSD são semelhantes, mas há algumas diferenças importantes em idade, raça, prevalência de comorbidade, intervalo de dose e duração de acompanhamento, que são apresentados por país na Tabela 4 abaixo.

Tabela 4. Conjuntos de análise soronegativa LDSD e SDSD por país.

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

#### Efeito do intervalo de dose na eficácia

A contribuição do intervalo entre as doses na resposta imune de um esquema de 2 doses de AZD1222 foi explorado no conjunto de dados. Os picos de títulos de anticorpos de ligação após a primeira e a segunda doses foram analisados por intervalo de dose para SDSD e LDSD (Tabela 5). Para o grupo SDSD, após o início de respostas imunes semelhantes à primeira dose, há uma tendência clara de que intervalos de dose mais longos estão associados a respostas mais altas induzidas pela segunda dose. O mesmo padrão é refletido nas respostas para nAb (Tabela 6). O número de participantes com os resultados disponíveis no LDSD foi geralmente baixo, com poucos resultados dos participantes com intervalos de dosagem mais curtos contribuindo. No entanto, comparando os grupos SDSD e LDSD com mesmo intervalo entre as doses, a resposta imune após a segunda dose foi semelhante. Estes dados sugerem que, considerando que o intervalo médio entre as doses no grupo LDSD foi de 12 semanas em comparação com 5 semanas no grupo SDSD no Brasil e 10 semanas no SDSD no Reino Unido, os níveis mais elevados de imunogenicidade gerados no grupo LDSD foram mais influenciados pelo intervalo do que pelo nível de dose.

A eficácia da vacina foi analisada por intervalos de dose para o grupo SDSD (Tabela 7) e, embora os números sejam baixos, a tendência observada na eficácia da vacina é consistente com o que seria esperado com base na imunogenicidade observada associada a doses administradas com intervalos mais longos.



Tabela 5. Quantificação de níveis de anticorpo Spike Sars-Cov-2 para diferentes esquemas de nível e intervalo de dose (soronegativos na linha de base).

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



Tabela 6. Quantificação de níveis de nAbs (por ensaio de pseudo-neutralização) para diferentes esquemas - nível e intervalo de dose (soronegativo na linha de base).

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



Tabela 7. Eficácia da vacina para a incidência do primeiro caso COVID-19 sintomático SARS-CoV-2 virologicamente confirmado ocorrendo  $\geq 15$  dias após a segunda dose por intervalo de dose (Conjunto de Análise de Eficácia, SDSA Soronegativo).

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

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

#### 3.2.4.2.4. Eficácia contra COVID-19 após a primeira dose

A eficácia do AZD1222 contra COVID-19 foi observada em Figura 3 participantes soronegativos em linha de base que receberam SD como a primeira dose com acompanhamento  $\geq 22$  dias após a primeira dose. A eficácia da vacina foi de 64,07% (IC de 95%: 50,53%, 73,90%). Isso incluiu participantes que mais tarde receberam uma segunda dose ou foram programados para receber uma segunda dose, e aqueles que receberam apenas uma única dose. Da mesma forma, a eficácia da vacina em participantes soronegativos no início do estudo que receberam uma LD como a primeira dose com acompanhamento  $\geq 22$  dias após a primeira dose foi 70,15% (IC 95%: 43,22%, 84,30%).

Uma curva de incidência cumulativa do tempo até o primeiro caso de COVID-19 sintomático com SARS-CoV-2 virologicamente confirmado, ocorrendo  $\geq 22$  dias após a primeira dose mostra divergência da curva para o grupo AZD1222 (grupo soronegativo Dose 1 SD) do grupo de controle após a primeira dose (Figura 3). Uma curva de incidência cumulativa para o grupo soronegativo da primeira dose LD mostra que a curva para o grupo AZD1222 não diverge até aproximadamente 75 dias após a primeira dose (Figura 4) devido à baixa incidência da doença neste grupo numericamente menor.

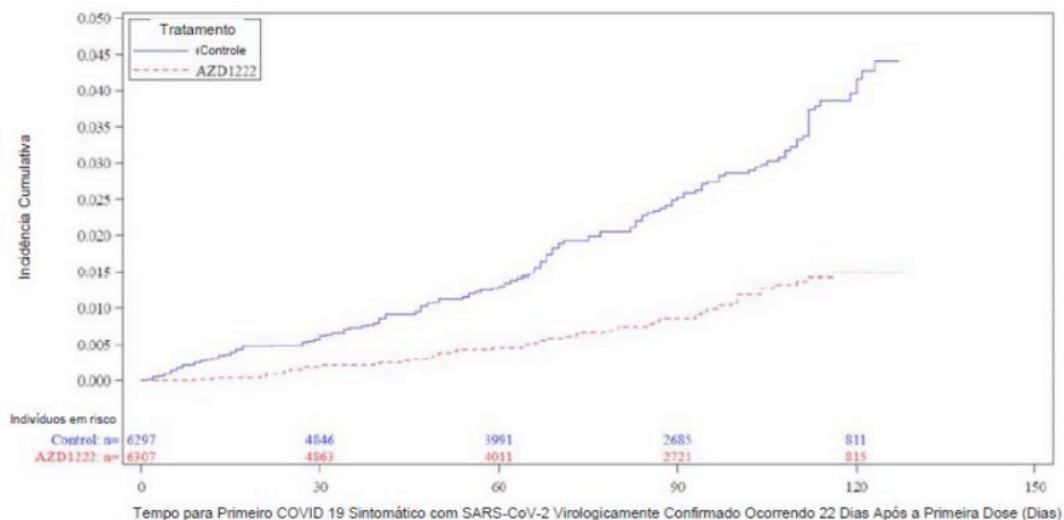


Figura 3. Gráfico de incidência cumulativa de tempo até o primeiro COVID-19 SARS-CoV-2 virologicamente confirmado, ocorrendo 22 dias após a primeira dose da intervenção do estudo (Dose 1, conjunto de análise de eficácia SD soronegativos).

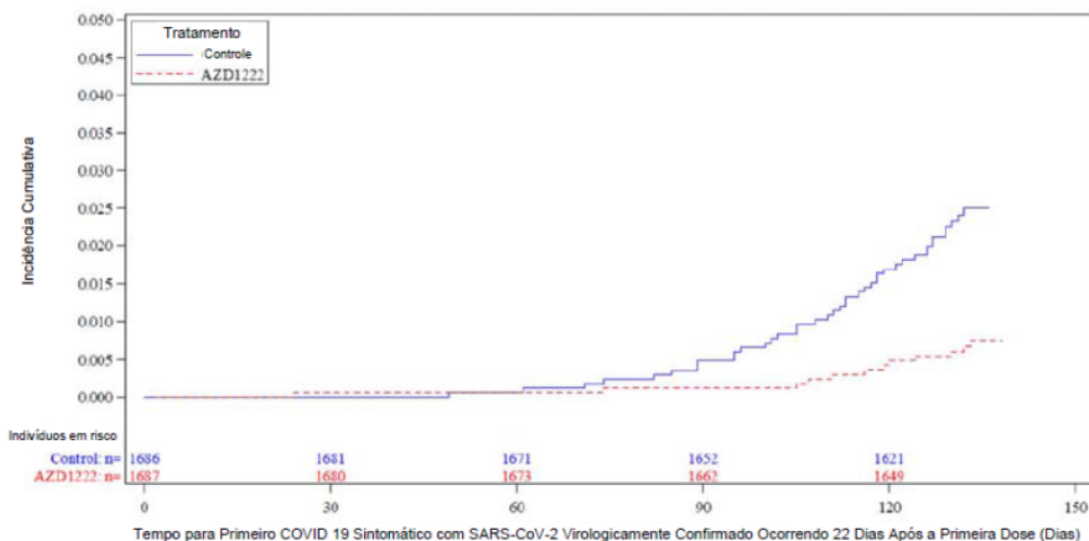


Figura 4. Gráfico da Incidência Cumulativa para Tempo para Primeiro COVID-19 com SARS-CoV-2 Virologicamente Confirmado Ocorrendo 22 Dias Após a Primeira Dose da Intervenção do Estudo (Dose 1 LD Soronegativo para Conjunto de Análise de Eficácia).

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



observado durante o período de análise. O período de observação para o ponto final foi de 22 dias após a primeira dose até 1 ano no estudo. Os eventos COVID-19 são eventos adjudicados com base em resultados confirmados virológicamente de RT-PCR ou outro ácido nucleico teste de amplificação.

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

### 3.2.4.2.5. Proteção após a primeira dose – análises adicionais

Uma análise *ad hoc* foi conduzida para determinar se a imunidade protetora foi induzida pela primeira dose (Tabela 8). O tempo de acompanhamento começou 22 dias após a primeira dose e foi censurado no momento da segunda dose; participantes que não receberam uma segunda dose foram censurados no momento do corte de dados, descontinuação ou evento de COVID-19. Para aqueles participantes que receberam SD como sua primeira dose, a eficácia da vacina foi demonstrada entre 22 dias após a primeira dose até a segunda dose em um nível semelhante ao observado após a conclusão do regime de dose de SDSA (62,10%, 95,84% CI: 39,96%, 76,08%; Tabela 3). Durante o período subsequente, os gráficos de incidência cumulativa de 12 semanas mostram divergência, mas a quantidade de dados é muito limitada além deste ponto. Isso indica que a primeira dose de SD fornece imunidade protetora e que esta ofereceria proteção até que a segunda dose fosse administrada com até 12 semanas de duração. De fato, respostas mediadas por células T, medidas pelas respostas IFN $\gamma$  por ELISpot com pico após uma primeira dose pode contribuir para a proteção da doença COVID-19 sintomática ou grave após uma dose única.

Tabela 8. Eficácia da vacina para a incidência do primeiro SARS CoV 2 virológicamente confirmado, sintomático COVID 19 Ocorrendo  $\geq$  22 dias após a dose 1 para a dose 2.

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

<sup>a</sup> Inclui participantes que eram soronegativos no basal.

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

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



### 3.2.4.2.6. Eficácia contra internação hospitalar COVID-19 e COVID-19 grave

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

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

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

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

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

Tabela 9. Eficácia da Vacina contra Hospitalização por COVID-19.

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

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

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

<sup>c</sup> Esses dois casos ocorreram nos Dias 1 e 10 após a vacinação.



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

#### **3.2.4.2.7. Eficácia na infecção assintomática por SARS-CoV-2**

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

#### **3.2.4.2.8. Eficácia contra COVID-19 em adultos com comorbidades na linha de base**

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

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

A vacina AZD1222 forneceu proteção contra COVID-19 em adultos com comorbidades de forma consistente com o nível de proteção na população geral do estudo. As estimativas de eficácia da vacina em toda a faixa de gravidade da doença COVID-19 são mostradas a partir de  $\geq 15$  dias após a segunda dose (Tabela 10) e  $\geq 22$  dias após a primeira dose SD (Tabela 11).





Tabela 10. Eficácia da vacina para incidência de casos de COVID-19 ocorrendo  $\geq 15$  dias após a segunda dose em adultos com comorbidades na linha de base (SDSD + LDSD Soronegativo para o Conjunto de Análise de Eficácia).

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

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

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



Tabela 11. Eficácia da vacina para incidência de casos de COVID-19 ocorrendo  $\geq 22$  dias após a primeira dose em adultos com comorbidades (Dose 1 SD Soronegativo para o Conjunto de Análise de Eficácia).

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

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

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

Comorbidades no basal = Sim se qualquer comorbidade (IMC  $\geq 30$  kg/m<sup>2</sup> no basal, distúrbio cardiovascular ou diabetes) for Sim.

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

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

### 3.2.4.2.9. Eficácia contra COVID-19 em adultos mais velhos ( $\geq 65$ anos de idade)

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

A duração mediana do acompanhamento após a primeira dose foi de 71,0 dias e 15 dias após a segunda dose foi de 20,0 dias. Uma grande proporção (85%) de adultos mais velhos recebeu sua segunda dose < 6 semanas após a primeira. Um número limitado de casos COVID-19 havia se acumulado no momento do corte de dados. O número total de casos COVID-19 na população de eficácia total (Qualquer Dose para Eficácia Conjunto de análise) que ocorreu a qualquer momento após a primeira dose foi de 10, com 2 (0,21%) no Grupo AZD1222 e 8 (0,89%) no grupo Controle (Tabela 12). Na vacina AZD1222 grupo, nenhuma hospitalização por COVID-19 ou casos graves de COVID-19 foi relatado em idosos adultos, enquanto no



grupo Controle, 2 dos 8 casos necessitaram de hospitalização. Estes dados iniciais sugerem que a vacina AZD1222 pode fornecer proteção contra COVID-19 em idosos, no entanto, esses resultados ainda precisam ser confirmados.

Tabela 12. Eficácia da Vacina para Incidência de Casos de COVID-19 Após a Primeira Dose em Adultos > 65 Anos de Idade (Conjunto de Análise de Eficácia, Qualquer Dose, Qualquer Condição de Sorologia).

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

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

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

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

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

#### 3.2.4.2.10. Eficácia por país

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

O intervalo de dose e os níveis de dose para a população de análise de eficácia primária também foram diferentes entre os 2 países. Os participantes no Reino Unido tiveram um intervalo de dose maior do que participantes no Brasil: 51,5% dos participantes no Reino



Unido tiveram um intervalo de dose  $\geq 12$  semanas (8,0% no Brasil), enquanto 60,5% dos participantes no Brasil tiveram um intervalo de dose  $< 6$  semanas (12,1% no Reino Unido). No Reino Unido, aproximadamente dois terços dos participantes (63,5%) receberam SDSO e um terço (36,5%) recebeu LDSO; no Brasil, todos os participantes receberam SDSO. Em ambos os países, a vacina AZD1222 forneceu proteção contra COVID-19 em participantes soronegativos no início do estudo que receberam SDSO ou LDSO com acompanhamento  $\geq 15$  dias após a segunda dose. A eficácia da vacina foi geralmente semelhante para o Reino Unido e Brasil populações (Tabela 13).

Tabela 13 Eficácia da Vacina para Incidência de Casos de COVID-19 Ocorrendo  $\geq 15$  Dias Após a Segunda Dose em Adultos em UK e no Brasil (Conjunto de Análise de Eficácia, SDSO + LDSO Soronegativo).

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

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

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

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

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



### **3.2.4.3. Resultados de Imunogenicidade**

#### **3.2.4.3.1. Avaliação da Imunogenicidade Humoral**

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

#### **3.2.4.3.2. Taxa de soroconversão**

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

#### **3.2.4.3.3. Quantificação de títulos de anticorpos Anti-S e nAb**

Para participantes soronegativos no início do estudo no conjunto de análise de imunogenicidade combinada (SDSD + LDS), um aumento nos anticorpos de ligação à proteína S foi observado 28 dias após a primeira dose (aumento médio geométrico, GMFR = 143,4) com um aumento adicional aos 28 dias após a segunda dose (GMFR = 524,3). Os participantes soropositivos na linha de base também tiveram aumento de respostas de ligação à proteína S após uma primeira dose, com um GMFR = 12,8 (IC 95%: 7,0, 23,5) acima dos valores de linha de base. Em contraste com a linha de base do grupo soronegativo, os níveis de anticorpos não aumentaram ainda mais por uma segunda dose, demonstrando um 'platô imunológico'.

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

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



#### **3.2.4.3.4. Resposta imunológica humoral por subcategorias**

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

#### **3.2.4.3.5. Adultos com comorbidades na linha de base**

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

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

#### **3.2.4.3.6. Análise de resultados por país**

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

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

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

#### **3.2.4.3.7. 2.2.3.7 Adultos mais velhos ( $\geq 65$ anos de idade)**

A GMT para anticorpos de ligação à proteína S foi numericamente mais baixa em adultos  $\geq 65$  anos de idade do que em adultos mais jovens após a primeira e a segunda doses. Da mesma forma, GMTs para nAb (pseudoneutralização) foram mais baixas nos adultos mais velhos. A maioria dos participantes  $\geq 65$  anos de idade teve um intervalo de dose de  $< 6$  semanas, o que pode ter contribuído para os títulos numericamente mais baixos observados.



Os títulos de anticorpos de ligação à proteína S observados em adultos mais velhos foram semelhantes aos títulos em participantes brasileiros para os quais a eficácia da vacina foi de 64,17%, e consistente com a eficácia observada para todos os outros subgrupos. Embora os títulos absolutos de ligação e de anticorpos neutralizantes tendem a ser mais baixos em adultos mais velhos, o significado clínico desta observação é atualmente desconhecido.

#### **3.2.4.3.8. Conclusões sobre imunogenicidade**

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

#### **3.2.4.4. Avaliação de segurança**

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

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

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

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

#### **3.2.4.4.1. Eventos Adversos Solicitados**

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



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

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

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

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

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

#### **3.2.4.4.2. 2.2.4.2 Eventos adversos não solicitados**

No Conjunto de Análise de Qualquer Dose para Segurança, 37,8% dos participantes do grupo AZD1222 e 27,9% dos participantes do grupo controle relataram um EA não solicitado dentro de 28 dias após qualquer dose. A maioria dos eventos não solicitados foi de gravidade leve a moderada; a incidência de eventos com gravidade  $\geq$  Grau 3 foi de 1,9% dos participantes no grupo AZD1222 e 1,5% dos participantes no grupo controle.

Para os participantes do Conjunto de Análise de Segurança da Dose 1 SD, os EAs não solicitados mais comuns foram consistentes com os EAs comumente observados após a vacinação. Dor no local de vacinação foi o evento mais comumente relatado tanto no





AZD1222 quanto nos grupos de controle. Uma incidência numericamente maior nos EAs não solicitados mais comuns foi observada no grupo AZD1222, em comparação com o grupo controle. Não houve desequilíbrios notáveis observados para o termo preferido MedDRA (PTs) não comumente associados à vacinação. Os EAs não solicitados relatados com mais frequência ocorreram predominantemente em  $\leq 7$  dias de qualquer dose; não houve EAs com uma incidência  $\geq 2\%$  relatados após 7 dias para qualquer dose.

#### **2.2.4.3 Eventos Adversos Graves (EAGs)**

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

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

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

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

#### **3.2.4.4.3. Eventos adversos de interesse especial**

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

#### **3.2.4.4.4. Eventos neurológicos e potenciais condições neurológicas imunomediadas**

Dentro das categorias de eventos neurológicos e potenciais condições neurológicas imunomediadas, os PTs mais frequentemente relatados ( $\geq 5$  participantes no grupo



AZD1222) foram parestesia (0,3% [37 participantes] no grupo AZD1222 vs 0,4% [48 participantes] no grupo controle), hipoestesia (0,1% [13 participantes] no grupo AZD1222 vs 0,2% [19 participantes] no grupo controle) e fraqueza muscular (0,1% [7 participantes] no AZD1222 e 0,1% [9 participantes] no grupo controle). EAs não graves de paralisia facial ocorreram em 3 participantes no grupo AZD1222 e 3 participantes no grupo controle. No grupo controle, um participante relatou um evento não grave de parestesia perineal que o investigador considerou ser uma potencial polirradiculopatia sensorial aguda.

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

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

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

O evento de mielite no grupo de controle (MenACWY) ocorreu em um homem de 48 anos que desenvolveu mielite com início subagudo de parestesia nos membros inferiores aproximadamente 2 meses após a primeira dose da vacinação do estudo. Ele não recebeu uma segunda dose da vacina. Durante a visita de acompanhamento do Dia 90, seus sintomas estavam melhorando. Os resultados da análise de rotina do LCR estavam dentro dos limites normais, tornando menos provável uma mielite imunomediada pós-infecciosa. A história clínica e as características radiológicas eram altamente sugestivas de uma lesão desmielinizante inflamatória espinhal isolada aguda T5 / T6 que estava em resolução. Não houve evidência de um distúrbio inflamatório do SNC mais disseminado.

#### **3.2.4.4.5. Reações Imunológicas**

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

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



#### **3.2.4.4.6. Segurança em populações especiais**

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

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

##### ***Perfil de segurança em mulheres grávidas e lactantes***

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

#### **3.2.4.4.7. Uso/intercambialidade com outras vacinas**

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

#### **3.2.4.4.8. Exacerbação da doença associada à vacina**

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

#### **3.2.4.4.9. Outras avaliações de segurança**

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

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

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



#### **3.2.4.4.10. Conclusões de segurança**

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

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

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

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

Os dados não evidenciaram doença agravada associada à vacina.

#### **3.2.5. Estudos adicionais**

##### ***Estudos de Avaliação Clínica da Vacina para Cepas Variantes***

A empresa informou que o impacto potencial de cepas variantes emergentes de SARS-CoV-2 na imunogenicidade da vacina e a eficácia será monitorada ao longo do programa de desenvolvimento clínico da vacina AZD1222 com planos abrangentes de vigilância.

No momento da avaliação do registro da vacina, foram apresentados resultados de avaliação preliminar da eficácia da vacina contra a variante B.1.1.7 realizada no estudo COV002 Fase 2/3 no Reino Unido.

Também foram apresentados dados preliminares de avaliação de anticorpos, por ensaio de neutralização *in vivo* da Public Health England (PHE), Porton Down, Reino Unido, em soro



de participantes vacinados com AZD1222 para o SARS-CoV-2 Variante B.1.1.7, referida como a “cepa de Kent”.

Adicionalmente, foi apresentado um relatório preliminar do estudo COV005, Fase 1/2, conduzido na África do Sul, com avaliações sobre a eficácia e imunogenicidade da vacina COVID-19 AstraZeneca contra as cepas emergentes recentes virais do SARS-CoV-2 preocupantes que incluíram a avaliação da cepa B.1.351.

A empresa se comprometeu a manter a ANVISA atualizada quanto ao impacto das cepas variantes emergentes do SARS-CoV-2 na imunogenicidade e eficácia da vacina, o qual será monitorado ao longo do programa de desenvolvimento clínico da vacina (AZD 1222) com planos abrangentes de vigilância clínica e virológica.

***Avaliação da eficácia da vacina AZD1222 contra SARS-CoV-2 VOC 202012/01 (B.1.1.7) no estudo COV002 no Reino Unido.***

No estudo COV002, voluntários inscritos foram avaliados utilizando testes de *swabs* de vias aéreas superiores todas as semanas durante o estudo e avaliados também quanto ao desenvolvimento de possível infecção sintomática por COVID-19. Os participantes foram analisados de acordo com o tratamento recebido, com corte de dados em 14 de janeiro de 2021.

Entre 1º de outubro de 2020 e 14 de janeiro de 2021, 499 participantes desenvolveram infecção Covid-19. Foram coletados 1524 *swabs* de orofaringe positivos para NAAT desses participantes durante o ensaio. Destes, 323 *swabs* de 256 participantes foram sequenciadas com sucesso.

A análise de eficácia preliminar da vacina contra a variante B.1.1.7 é baseada na informação disponível a partir de 01 de fevereiro de 2021 no que diz respeito à sequência e contagens de casos, que compõem um banco de dados interino desbloqueado e, portanto, sujeito a alterações.

A eficácia da vacina contra infecção sintomática positiva por NAAT foi de 74,6% [IC 95%: 41,6, 88,9] e 84% [IC 95%: 70,7, 91,4] para B.1.1.7 e cepas variantes não B.1.1.7, respectivamente.

A eficácia geral contra a variante B.1.1.7 de todos os casos (incluindo avaliação de assintomáticos) foi de 66,5% (IC de 95%: 37,1%, 82,1%), em comparação com 80,7% (IC de 95%: 69,2%, 87,9%) contra outras variantes.

Os soros vacinais dos participantes do ensaio AZD1222 mostraram atividade neutralizante contra o Variante de Kent, B.1.1.7.

Títulos de anticorpos absolutos mais baixos (valores de ND50) foram observados contra a cepa de Kent em comparação com a cepa não-B.1.1.17, tanto para os soros de vacinados com AZD1222 quanto para o padrão da OMS \*



\* observe que esses valores extrapolados estão sujeitos a alterações conforme LLOQ e ULOQ são estabelecidos para este ensaio no futuro.

Os achados preliminares sobre a imunogenicidade estão sujeitos a alterações conforme métodos laboratoriais são desenvolvidos e qualificados e o impacto de soros de vacinas adicionais e outros controles no B.1.1.7, B.1.351 e outras variantes são avaliadas.

#### **Resultados da avaliação de soroneutralização conduzida pelo PHE**

- 1) O soro de indivíduos vacinado com vacina Oxford/AstraZeneca neutraliza as variantes Kent e Victoria (alta confiança);
- 2) Os títulos de neutralização contra a variante Kent foram numericamente mais baixos com os soros derivados de participantes imunizados com a vacina Oxford/AstraZeneca em comparação com a variante Victoria *in vitro* (alta confiança);
- 3) Essas caracterizações foram preservadas em estudos usando soros selecionados aleatoriamente de Oxford/Ensaio da vacina AstraZeneca que confirmam a faixa de reatividade cruzada ao vírus da variante de Kent.

#### **Avaliação preliminar de eficácia da vacina COVID-19 AstraZeneca (AZD1222) contra a variante B.1.351.**

Foi apresentado um relatório preliminar do estudo de Fase 1/2 da África do Sul (COV005).

Uma análise interina pré-especificada foi concluída para o estudo COV005, conduzido em participantes com idade entre 18 e <65 anos (mediana de 31 anos). Essa análise interina permitiu um cálculo da eficácia da vacina contra a variante B.1.351. Uma segunda análise também foi realizada com dados censurados após a dose 1, a partir da qual é antecipado que a maioria das infecções surgiu de variantes não B.1.351. Além disso, os dados de neutralização e ensaios de pseudoneutralização de soros de participantes que receberam a vacina foram apresentados para a variante B.1.351.

A eficácia preliminar da vacina contra a variante B.1.351 é baseada em um corte de dados de 1º de janeiro de 2021 com relação à sequência e contagens de casos, e é baseado em um banco de dados desbloqueado e estão, portanto, sujeitos a alterações.

A eficácia da vacina contra COVID-19 sintomática com NAAT positivo após a primeira dose e censurado até 31 de outubro de 2020 (ou seja, considerando a variante não B.1.351 devido ao momento do surgimento desta variante) em participantes do estudo de COV005 foi de 75,4% (IC de 95%: 8,9, 95,5), semelhante ao observado em estudos AZD1222 anteriores.

A eficácia da vacina contra COVID-19 sintomática com NAAT positivo devido à variante B.1.351 ( $\geq 15$  dias após uma segunda dose) foi de 10,4% (IC 95%: -76,8, 54,8);

O estudo COV005 mostrou eficácia da vacina contra todas as linhagens de vírus ( $\geq 15$  dias após uma segunda dose) e foi substancialmente inferior ao observado em outros estudos; VE = 21,9% (IC 95%: -49,9, 59,8) devido ao predomínio da variante B.1.351;



Embora a proteção contra a doença COVID-19 leve/moderada não tenha sido estabelecida contra a variante B.1.351, a reatividade cruzada de epítomos de células T e dados de outras vacinas em desenvolvimento dão motivos para acreditar que a vacina COVID-19 AstraZeneca ainda possa fornecer proteção contra doenças graves.

Nenhum evento de doença grave foi observado no estudo COV005 no braço placebo ou AZD1222. A doença grave pode não surgir no estudo estendido de acompanhamento devido às características demográficas da população do estudo, que tinha uma idade mediana de 31 anos.

Uma forte resposta humoral foi induzida nos indivíduos que receberam a vacina, conforme determinado por títulos de anticorpos neutralizantes aos 28 dias após a primeira dose, que aumentou ainda mais após uma segunda dose em participantes do estudo COV005. Essas respostas foram semelhantes às aquelas observadas a partir de estudos com a vacina no Reino Unido e no Brasil.

Os soros vacinais dos participantes mostraram diminuição da potência de neutralização de pseudovírus contendo a variante da proteína S B.1.351. Aproximadamente 80% dos participantes do estudo não tiveram atividade de neutralização contra pseudovírus B.1.351; para aqueles para quem a neutralização foi detectada, títulos de nAb mais baixos foram observados do que para pseudovírus B.1.1. Resultados semelhantes foram observados em um ensaio de neutralização de vírus vivo.

Ensaio de pseudoneutralização e neutralização de vírus vivo para avaliar variantes B.1.351 não foram validados, sendo utilizados apenas em pesquisa.

Respostas de células T foram observadas nos participantes do estudo, sugerindo que uma resposta de células T que reconhece B.1.351 pode estar presente em indivíduos vacinados.

#### *Conclusões preliminares*

Um regime de duas doses da vacina COVID-19 AstraZeneca falhou em demonstrar proteção contra infecção por COVID-19 leve a moderada causada pela variante B.1.351.

No entanto, a eficácia da vacina AZD1222 contra COVID-19 grave causada pela variante B.1.351 não é clara no momento presente. Ressalta-se que a vacina COVID-19 AstraZeneca demonstrou proteção de 100% contra hospitalização e doença grave contra todas as variantes circulantes até o momento do SARS-CoV-2 em mais de 17.000 indivíduos que receberam a vacina.

#### **4. Avaliação Benefício-Risco**

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



#### **4.1. Demonstração de Eficácia**

Os estudos clínicos conduzidos incluíram indivíduos com alto risco de ter COVID-19 com resultados graves, ou seja, adultos mais velhos (9% tinham  $\geq 65$  anos) e aqueles com doenças pré-existentes ou obesidade, onde 36% tinham pelo menos uma doença cardiovascular, doença respiratória, diabetes ou obesidade (IMC  $\geq 30$  kg/m<sup>2</sup>). No entanto, indivíduos com doenças graves ou não controladas foram excluídos dos estudos clínicos.

Até a data de corte de dados de 04 de novembro de 2020 para a análise interina, 5.807 participantes no grupo AZD1222 para o conjunto soronegativo para análise de eficácia SDS + LDS teve uma duração mediana de acompanhamento de 15 dias após a segunda dose (ou seja, ponto final para ponto final de eficácia primário) de 48,0 dias (variação de 1 a 79 dias) desde a primeira dose e de 132,0 dias (variação de 41 a 158 dias). O tempo de seguimento médio dos participantes é considerado suficiente para a autorização de uso emergencial da vacina no cenário de pandemia.

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

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

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

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

#### **4.2. Perfil de segurança e riscos conhecidos**

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





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

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

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

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

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

Embora o número de indivíduos com COVID-19 grave seja muito baixo para avaliar o potencial de doença intensificada associada à vacina, o tipo de resposta imune desencadeada pela vacina (direcionada a Th1) e uma revisão do número de hospitalizações COVID-19 nos 2 grupos não evidenciam problemas até o momento em relação a este risco teórico. Como a doença intensificada associada à vacina pode não se tornar aparente até que a eficácia da vacina comece a diminuir, isso é incluído como um risco potencial importante no plano de gerenciamento de risco com atividades de farmacovigilância de rotina e adicionais planejadas.

### **4.3. Incertezas**

#### **4.3.1. Eficácia e perfil de segurança em longo prazo**

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

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

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



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

#### **4.3.2. Eficácia em população idosa**

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

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

#### **4.3.3. Eficácia relacionada ao intervalo de dose**

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

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

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

#### **4.3.4. Eficácia relacionada às doses mais baixas utilizadas como dose primária no esquema posológico de duas doses**

A estimativa de eficácia contra COVID-19 foi maior na população que recebeu a dose primária menor, LDS, do que no grupo com dose primária padrão, SDS: 90,05% (IC 95,84%: 65,84%, 97,10%) em comparação com 62,10% (IC 95,84%: 39,96%, 76,08%).

A utilização da dose menor como dose primária não estava prevista e foi decorrente de um desvio. Apesar da eficácia maior demonstrada para o esquema posológico com dose primária menor, fatores confundidores podem ter influenciado nesse resultado, como diferenças maiores entre intervalos de doses para o grupo LDS, características da população e estágios da pandemia COVID-19 nos países dos estudos. Dessa maneira, a evidência de melhor eficácia com a dose menor como dose primária é considerada fraca.

#### **4.3.5. Eficácia relacionada a dose única**

Foram realizadas análises para determinar se alguma proteção foi induzida pela primeira dose. Os resultados obtidos indicaram que a primeira dose, no esquema de dose padrão SD, fornece imunidade protetora até a administração da segunda dose, para 12 semanas de intervalo entre as doses. Porém, os dados referentes a essa eficácia são limitados quando se considera um período de intervalo de 22 dias após a dose 1 até a segunda dose.



Apesar da demonstração de eficácia relacionada à dose única da vacina, dados de acompanhamento são mais limitados do que para duas doses. Não se pode estabelecer qual seria a duração da resposta após uma dose única além das 12 semanas avaliadas.

#### ***4.3.6. Eficácia para formas graves da doença COVID-19***

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

Porém, entre os 10.000 indivíduos do grupo que recebeu placebo, ocorreram 16 casos de internações hospitalares por COVID-19 e 2 casos graves de COVID-19, um dos quais foi fatal. Em contraste, entre os 10.014 participantes tratados com AZD1222, houve apenas 2 casos de internações hospitalares por COVID-19 e nenhum caso de COVID-19 grave.

Os dados disponíveis são insuficientes para conclusão sobre a eficácia, porém é possível observar uma tendência favorável à proteção para as formas graves de COVID-19.

#### ***4.3.7. Eficácia e segurança em populações de crianças, adolescentes, gestantes e indivíduos imunossuprimidos***

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

#### ***4.3.8. Eficácia e segurança da vacina contra variantes virais de SarsCov-2***

Foram disponibilizados alguns dados preliminares sobre eficácia contra duas variantes virais de SarsCov-2.

A eficácia geral da vacina contra a variante B.1.1.7 na proteção contra todos os casos de Covid-19 (incluindo avaliação de assintomáticos) no estudo conduzido no Reino Unido foi de 66,5% (IC de 95%: 37,1%, 82,1%), em comparação com 80,7% (IC de 95%: 69,2%, 87,9%) contra outras variantes.

Avaliações preliminares do estudo conduzido na África do Sul mostraram que um regime de duas doses da vacina COVID-19 AstraZeneca falhou em demonstrar proteção contra infecção por COVID-19 leve a moderada causada pela variante B.1.351.

No entanto, a eficácia da vacina AZD1222 contra COVID-19 grave causada pela variante B.1351 não é clara no momento presente. Ressalta-se que a vacina COVID-19 AstraZeneca demonstrou proteção de 100% contra hospitalização e doença grave contra todas as variantes circulantes do SARS-CoV-2 em mais de 17.000 indivíduos que receberam a vacina.

Os resultados de eficácia contra variantes virais podem ser alterados com o acúmulo de dados adicionais dos estudos. Ainda não é possível concluir de forma definitiva sobre a eficácia da vacina AZD1222 contra COVID-19 causada pela variante B.1351, assim como é incerta a eficácia contra outras variantes do vírus SarsCov-2.

A empresa se comprometeu a continuar o monitoramento de eficácia da vacina contra variantes de interesse e apresentar dados adicionais para a Anvisa quando disponíveis.

#### ***4.3.9. Risco de doença agravada pela vacina***



Embora o número de indivíduos com COVID-19 grave seja muito baixo para avaliar o potencial de doença intensificada associada à vacina, o tipo de resposta imune desencadeada pela vacina (direcionada a Th1) e uma revisão do número de hospitalizações COVID-19 nos 2 grupos fornece alguma segurança (2 no grupo vacina vs 16 no grupo placebo) em relação a este risco teórico. Como a doença intensificada associada à vacina pode não se tornar aparente até que a eficácia da vacina comece a diminuir, isso é incluído como um risco potencial importante no Plano de Gerenciamento de Risco (PGR) com atividades de farmacovigilância de rotina e adicionais planejadas.

A população de segurança, a exposição e a duração do seguimento são aceitáveis para aprovação de registro no contexto da pandemia Covid. Os dados de segurança correspondentes a um seguimento mais longo serão apresentados conforme estabelecido no PGR.

## 5. Conclusões

Os dados apresentados foram considerados suficientes para demonstrar a qualidade da vacina a ser utilizada no Brasil no contexto da pandemia. Mais dados serão apresentados na medida em que forem gerados para confirmar ou estender o prazo de validade do produto, assim como para demonstrar a validação do processo de fabricação da substância ativa e do produto terminado.

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

Um perfil de segurança aceitável para a vacina pôde ser estabelecido. Algumas incertezas clínicas existem, como a duração da proteção, perfil de segurança e possibilidade de indução de doença respiratória agravada pela vacina, eficácia em idosos e contra formas graves da Covid-19, eficácia relacionada aos intervalos de doses e eficácia contra cepas variantes emergentes de interesse do vírus SarsCov-2. A empresa se comprometeu a enviar dados adicionais, incluindo resultados de análises primárias, para os estudos clínicos em andamento para sanar as incertezas existentes.

Considerando a situação de pandemia de Covid-19, o perfil de eficácia e segurança da vacina covid-19 (recombinante) demonstrados são considerados aceitáveis para a indicação proposta.

O processo de registro da vacina covid-19 (recombinante) atendeu de forma parcialmente satisfatória a dispositivos legais: Lei nº 6.360/1976, Decreto nº 8077/2013, RDC nº 55/2010 e RDC nº 50/2011, atendendo ao disposto na RDC nº 415/2020.

De modo geral, considerando a totalidade da evidência apresentada pela empresa, os potenciais benefícios superam os potenciais riscos, conforme avaliado pelo perfil de segurança e a eficácia e imunogenicidade da vacina, ficando a empresa comprometida a cumprir os itens do termo de compromisso, a fim de atender em sua totalidade as normas vigentes e requerimentos técnicos para o produto.



As conclusões da avaliação benefício/risco são favoráveis, portanto, para a aprovação da Vacina Covid-19 (recombinante) para a indicação de imunização ativa para evitar a COVID-19 causada pelo vírus SARS-CoV-2 em indivíduos  $\geq 18$  anos de idade.

Conclui-se, assim, pela recomendação do registro da Vacina Covid-19 (recombinante), vinculando a sua publicação e manutenção ao cumprimento dos itens estabelecidos no termo de compromisso protocolado por meio do expediente nº 0959433/21-7, de acordo com a RDC nº 415/2020, e publicado no Diário Oficial da União (extrato de 22/03/2021; <https://www.in.gov.br/web/dou/-/extrato-de-compromisso-309651511>).

### **5.1. Indicação Terapêutica Aprovada**

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

### **5.2. 4.2 Posologia Aprovada**

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

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



## 6. Termo de compromisso

Ordem de Realização	Descrição do item Conforme Ofício de Comunicação enviado pela Anvisa	Data em que o item estará disponível na empresa	Data do Cumprimento em Ato Único para a Anvisa
1º.	CMC – Dados preliminares referentes aos primeiros lotes PPQ da substância ativa produzida em Wuxi Biologics.	30/Abril/2021	30/Abril/2021
2º.	CMC – Resultados do teste <i>Replication Competent Adenovirus</i> (RCA) para os lotes 0000023181 e 0000023395	10/Abril/2021	10/Abril/2021
3º.	CMC – Resultados dos testes <i>Simethicone</i> , <i>PS-20</i> e <i>Pluronic F-68</i> para os lotes 0000023181 e 0000023395	30/Abril/2021	30/Abril/2021
4º.	CMC – Resultados para os testes <i>restriction mapping</i> e <i>transgene expression</i> para os lotes 0000023181 e 0000023395	31/Março/2021	31/Março/2021
5º.	CMC - Dados de avaliação de Lixiviáveis para a bolsa CryoVault usada para armazenar a substância ativa (dados do Estágio 2).	31/Março/2021	31/Março/2021
6º.	CMC – Protocolo de validação de processo referente a formulação do produto acabado usando o <i>palletank</i> e a bolsa descartável a ser realizado pela Fiocruz/ Bio-Manguinhos.	31/Maio/2021	31/Maio/2021
7º.	CMC – Resultados Completos de Comparabilidade do produto acabado fabricado pela Fiocruz/ Bio-Manguinhos.	31/Maio/2021	31/Maio/2021
8º.	CMC – Relatório de Validação do Processo do produto acabado fabricado pela Fiocruz / Bio-Manguinhos	31/Maio/2021	31/Maio/2021
9º.	CMC – Resultados de estudo de estabilidade do produto acabado fabricado pela Fiocruz / Bio-Manguinhos	Resultados mensais até completar 6 meses	Resultados mensais até completar 6 meses
10º.	CLINICO - Dados da análise combinada dos estudos clínicos COV001/2/3/5 – análise primária (baseada na data de corte de 07/ Dezembro/ 2020 ( <i>post data-base lock</i> ) e análise combinada final dos estudos clínicos pivotais.	Análise Primária: 15/Março/2021  Análise combinada final: 10/Junho/2022	Análise Primária: 15/Março/2021  Análise combinada final: 10/Junho/2022



Ordem de Realização	Descrição do item Conforme Ofício de Comunicação enviado pela Anvisa	Data em que o item estará disponível na empresa	Data do Cumprimento em Ato Único para a Anvisa
11º.	CLINICO - Relatório do estudo COV001 (Reino Unido)	31/Março/2022	31/Março/2022
12º.	CLINICO - Relatório do estudo COV002 (Reino Unido)	30/Abril/2022	30/Abril/2022
13º.	CLINICO - Relatório do estudo COV003 (Brasil)	31/Maio/2022	31/Maio/2022
14º.	CLINICO - Relatório do estudo COV005 (África do Sul)	30/Abril/2022	30/Abril/2022
15º.	CLINICO – Dados de análise primária e relatório final do estudo D8110C00001 (EUA, Chile, Peru)	Análise Primária: 30/Abril/2021 (resultados dependentes do número de eventos; as datas são estimadas e podem sofrer alteração)  Relatório final do estudo: 31/Março/2024	Análise Primária: 30/Abril/2021 (resultados dependentes do número de eventos; as datas são estimadas e podem sofrer alteração)  Relatório final do estudo: 31/Março/2024
16º.	CLINICO – Dados de análise Interina do estudo D8110C00002 (Japão)	31/Março/2021	31/Março/2021
17º.	CLINICO - Relatório do estudo COV004 (Quênia)	A ser definido - 2022	A ser definido - 2022
18º.	CLINICO - Relatório do estudo COVISHIELD (Índia)	31/Março/2021	31/Março/2021
19º.	CLINICO – Plano de monitoramento para avaliação do impacto das novas cepas variantes emergentes do vírus Sars-Cov-2, com importância epidemiológica para o Brasil, no desempenho da vacina	Plano de Monitoramento: 31/Março/2021  Dados da variante: P.1: 11/06/2021	Plano de Monitoramento: 31/Março/2021  Dados da variante: P.1: 11/06/2021
20º.	CLINICO - Submeter a reavaliação dos critérios de aceitação do ensaio de <i>live neutralization</i> pela <i>Public Health England</i>	31/Março/2021	31/Março/2021



## **7. PUBLICAÇÃO DA DECISÃO**

A Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa) concedeu o registro sanitário MS nº 1.1063.0156 para a Vacina Covi-19 (recombinante) no Diário Oficial de União nº 48-A em 12/03/2021, por meio da Resolução-RE nº 1.073 de 12/03/2021.

**Este parecer foi baseado nas informações submetidas e aprovadas no registro pela Anvisa. Utilize a Consulta de Produto para verificar informações atualizadas quanto às apresentações, embalagem, local de fabricação, prazo de validade e cuidados de conservação aprovados para o medicamento. A bula mais recente do produto pode ser acessada no Bulário Eletrônico da Anvisa.**