

# Documento de referência sobre a vacina inativada COVID-19 BIBP desenvolvida pelo China National Biotec Group (CNBG), Sinopharm

Documento de referência para as recomendações provisórias da OMS sobre o uso da vacina inativada COVID-19 BIBP desenvolvida pelo China National Biotec Group (CNBG), Sinopharm

7 de maio de 2021



# OPAS



## Antecedentes

Este documento de referência foi preparado pelo Grupo Consultivo Estratégico de Especialistas (SAGE) do Grupo de Trabalho de Imunização sobre Vacinas COVID-19 para orientar as discussões do SAGE em [29 de abril de 2021](#), o que resultou na promulgação das recomendações provisórias da OMS para o uso da vacina inativada COVID-19 BIBP. Tanto as recomendações quanto o documento de referência estão disponíveis na página da internet do SAGE COVID-19: <https://www.who.int/groups/strategic-advisory-group-of-experts-on-immunization/covid-19-materials>.

Foram coletadas declarações de interesses de todos os colaboradores externos, as quais foram avaliadas quanto a quaisquer conflitos de interesse. Os sumários dos interesses relatados podem ser encontrados na [página da internet da reunião do SAGE](#) e na [página do Grupo de Trabalho do SAGE covid-19](#).

## Contexto

As vacinas virais inativadas têm sido usadas com sucesso em programas de imunização há décadas. Por não conterem vírus replicantes, elas costumam ser uma classe de produto preferida para populações especiais, como gestantes e pessoas imunocomprometidas. As vacinas inativadas frequentemente precisam ser administradas em doses múltiplas, sendo frequentemente necessária uma dose de reforço para manter a imunidade.

Estão sendo desenvolvidas vacinas inativadas contra o SARS-CoV-2 por vários fabricantes de vacinas. (1) A vacina inativada COVID-19 BIBP foi desenvolvida por meio de uma colaboração entre o Centro Chinês para Controle e Prevenção de Doenças (CDC) e o Instituto de Produtos Biológicos de Pequim (BIBP)/China National Biotec Group Company Limited (CNBG). Foi tomada a decisão de se procurar uma vacina candidata inativada devido à longa história de uso seguro e efetivo das vacinas inativadas e ao fato de que a plataforma do processo de inativação existente no BIBP para a vacina de poliovírus inativado da cepa Sabin poderia ser usada no desenvolvimento de vacinas inativadas contra a COVID-19 e de que as cepas do vírus SARS-CoV-2 estavam disponíveis na China.

A vacina COVID-19 BIBP foi autorizada como uma vacina de duas doses (6,5 U/dose) administrada nos dias 0 e 21 (com flexibilidade de até 7 dias adicionais) para a prevenção da doença COVID-19. A vacina COVID-19 BIBP recebeu autorização condicional de comercialização pela Administração Nacional de Produtos Médicos da China em 30 de dezembro de 2020 e recebeu aprovação ou autorização de emergência em 57 países ou jurisdições até o momento em que esse documento estava sendo redigido. O Instituto de Produtos Biológicos de Pequim Co., Limited (CNBG), Sinopharm enviou um dossiê à OMS para a Lista de Uso de Emergência.

Em todos os países onde foi autorizada, a indicação tem sido para indivíduos com 18 anos ou mais. A vacina COVID-19 BIBP está atualmente sob avaliação em cinco estudos clínicos, e está licenciada sob uso aprovado ou sob autorização de uso emergencial nos seguintes países e territórios (2):

- Uso aprovado (5 jurisdições): Bahrain, Bolívia, China, Seychelles, Emirados Árabes Unidos.
- Autorização de uso de emergência (52 jurisdições): Argélia, Angola, Argentina, Bielorrússia, Butão, Bangladesh, Brunei, Camboja, Camarões, China (Região Administrativa Especial de Macau), Comores, Congo, Dominica, Egito, Etiópia, Guiné Equatorial, Gabão, Geórgia, Guiné, Guiana, Hungria, Indonésia, Iraque, Jordânia, Quirguistão, República Democrática Popular do Laos, Líbano, Maldivas, Mauritânia, Mongólia, Montenegro, Marrocos, Moçambique, Mianmar, Namíbia, Nepal, Níger, Macedônia do Norte, Maurício, Paquistão, Peru, Senegal, Sérvia, Serra Leoa, Ilhas Salomão, Somália, Sri Lanka, Sudão, Turcomenistão, Cisjordânia e Faixa de Gaza, Zimbábue.

A CNBG também está desenvolvendo outra vacina inativada contra o SARS-CoV-2, a vacina COVID-19 WIBP, que está sendo testada como produto experimental em alguns dos estudos que estão avaliando a vacina COVID-19 BIBP. Embora similarmente inativada com  $\beta$ -propiolactona, a vacina COVID-19 WIBP baseia-se em uma cepa diferente do SARS-CoV-2 e está sendo desenvolvida e fabricada pelo Wuhan Institute for Biological Products/CNBG. A vacina COVID-19 BIBP e a vacina COVID-19 WIBP são consideradas produtos diferentes; a vacina WIBP COVID-19 não é analisada nesse documento.

As informações a seguir são derivadas das informações do produto fornecidas no contexto do processo da Lista de Uso de Emergência da OMS, a menos que especificado de outra forma. O CNBG/BIBP deu permissão para que esses dados fossem tornados públicos nesse documento de referência

## Lista de uso de emergência

A vacina COVID-19 BIBP foi acrescentada à [lista de uso de emergência](#) em 7 de maio de 2021.

## Características da vacina COVID-19 BIBP

A vacina COVID-19 BIBP é uma vacina baseada na cepa 19nCOV-CDC-TAN-HB02 (cepa HB02) inativada com  $\beta$ -propiolactona com adjuvante de hidróxido de alumínio, cultivada em células Vero. (3) A linhagem de células Vero original foi obtida da OMS; e o banco de células originais, o banco de células mestre e o banco de células de trabalho foram estabelecidos pelo BIBP. As células usadas para a fabricação das vacinas são o banco de células de trabalho Vero, que é da 142ª geração.

### Composição

O produto final da vacina em cada dose de 0,5 ml é composto por 6,5 U (4  $\mu$ g) de antígenos SARS-CoV-2 inativados e hidróxido de alumínio como adjuvante em solução salina tamponada com fosfato (PBS). (3) A PBS é composta de hidrogenofosfato dissódico dodeca-hidratado, di-hidrogenofosfato de sódio e cloreto de sódio.

Nenhum dos excipientes é de origem animal ou humana. (3) Os excipientes estão bem estabelecidos para uso em produtos farmacêuticos.

### Estabilidade

O tempo máximo de armazenamento atribuído para o produto a granel não é superior a seis meses a  $5 \pm 3^\circ\text{C}$ . (3) A estabilidade do produto a granel foi testada por até seis meses em estudos de longo prazo em tempo real e temperatura real a  $5 \pm 3^\circ\text{C}$ ; todas as especificações foram atendidas. Os testes de estabilidade continuarão por 12, 18 e 24 meses. Em condições aceleradas a  $25 \pm 2^\circ\text{C}$ , todos os resultados do teste atenderam às especificações por cinco semanas. (3) A  $37 \pm 2^\circ\text{C}$ , o conteúdo de antígeno e o conteúdo de proteína atenderam às especificações por uma semana. A qualidade do produto a granel será monitorada continuamente em estudos de estabilidade pós-aprovação e serão realizadas periodicamente análises de tendência dos dados de teste.

### Validade

O prazo de validade proposto no rótulo é de 24 meses. (3) O produto deve ser armazenado e transportado refrigerado ( $2^\circ\text{C}$ - $8^\circ\text{C}$ ) e protegido da luz. Não deve ser congelado. Os testes de estabilidade continuarão por até 18, 24 e 36 meses.

### Descrição de produto do medicamento

A forma de dosagem da vacina é a de líquido injetável. O produto é uma suspensão semitransparente, de cor ligeiramente branca (após agitação), em frasco para injetáveis de dose única ou seringa preenchida. O frasco para injetáveis (2 ml) é composto por vidro de borossilicato médio, com tampa de folha de alumínio e rolha de borracha revestida por película. A seringa preenchida (1 ml) é composta pela proteção da agulha, tubo de vidro com agulha, tampa de borracha do êmbolo e haste do êmbolo.

Após o armazenamento, pode-se observar precipitação, que se dispersa facilmente por agitação. O produto deve ser armazenado e transportado entre  $2^\circ\text{C}$ - $8^\circ\text{C}$ .

## Recipiente

As seringas preenchidas estão disponíveis em caixas com 300 unidades da seguinte forma: uma seringa e o folheto do produto são embalados em uma caixa, dez caixas são embaladas com filme de polietileno e 30 dessas embalagens são embaladas em uma caixa externa.

Os frascos para injetáveis de dose única estão disponíveis em caixas de 400, da seguinte forma: 1 frasco e o folheto do produto são embalados em uma caixa, 10 caixas são embaladas com filme de polietileno e 40 dessas embalagens são embaladas em uma caixa externa. Também há disponível uma caixa maior, contendo 600 frascos, embalada da seguinte forma: 3 frascos e o folheto do produto são embalados em uma caixa, 10 caixas são embaladas com filme de polietileno e 20 dessas embalagens são embaladas em uma caixa externa.

## Farmacocinética

Como nem o sistema de administração nem o adjuvante usado no desenvolvimento ou na formulação final da vacina COVID-19 BIBP são novos, não foram realizados estudos farmacocinéticos em humanos.

## Estudos pré-clínicos

### Toxicologia reprodutiva e do desenvolvimento

O BIBP contratou os Laboratórios JOINN para realizar estudos de toxicologia reprodutiva usando metodologias padronizadas. (4) A vacina foi repetidamente injetada por via intramuscular em 336 ratos Sprague-Dawley (SD) em doses de 0,5 ou 1,5 ml e comparada com um grupo-controle negativo (que recebeu cloreto de sódio) e um grupo-controle adjuvante durante o período pré-acasalamento até a implantação e parto dos filhotes. Os machos foram vacinados antes do acasalamento nos dias 1, 15, 29 e 43; as fêmeas foram vacinadas antes do acasalamento nos dias 1, 15 e 29, respectivamente. O acasalamento ocorreu uma semana após a última administração aos ratos machos. As ratas também foram vacinadas no dia 6 de gestação e no dia 7 pós-natal. Os ratos machos foram sacrificados três semanas após o término do período de acasalamento. As cesarianas foram realizadas em metade das gestantes no 20º dia de gestação para observação do embrião; as outras fêmeas deram à luz e amamentaram seus filhotes até o final do período de lactação (21º dia pós-natal).

Não houve reações adversas associadas à vacina observadas clinicamente nos animais nos diferentes grupos de dosagem; também não houve abortos, partos prematuros, distócia, partos tardios ou partos incompletos. Não houve mudanças no peso corporal ou ingestão de alimentos, e não houve diferença estatística nos indicadores de fertilidade, dias de coabitação, dias de acasalamento ou taxa de irregularidade do ciclo estral de ratas no grupo-controle adjuvante e no grupo de teste em comparação com o grupo-controle negativo ( $P > 0,05$ ). Não houve diferenças toxicologicamente significativas na motilidade espermática, contagem de espermatozoides, morfologia espermática, peso de órgãos e coeficientes dos testículos, epidídimo, próstata, vesícula seminal e órgãos glandulares de coagulação dos ratos machos no grupo-controle adjuvante e nos grupos de teste comparados com o grupo-controle negativo. Não houve diferenças estatísticas no número médio de corpos lúteos durante a gravidez, número de locais de implantação, número e taxa de nascidos vivos, número e taxa de nascimentos absorvidos (estágio inicial e final), número de natimortos, número de placentas anormais, taxa de natimortos, taxa de perda antes ou após a implantação, taxa de placenta e útero anormais ou peso fetal ( $P > 0,05$ ). Não houve diferenças estatísticas no peso corporal, no peso da placenta, no comprimento do corpo, no comprimento da cauda, na proporção sexual e na taxa de malformação fetal aparente no grupo-controle adjuvante e nos grupos de teste em comparação com o grupo-controle negativo, ou nas taxas de variação e anormalidades ósseas e de variação visceral e na taxa de anormalidades fetais no grupo de alta dose ( $P > 0,05$ ).

Não houve alterações toxicologicamente significativas no índice de nascidos vivos, na taxa de sobrevivência de lactação, no peso corporal, na proporção de sexo, na taxa de malformação aparente e na idade para atingir os índices de desenvolvimento físico e de reflexos nos filhotes F1 do grupo-controle adjuvante e nos grupos de teste quando comparados com o grupo-controle negativo.

Não foi encontrada nenhuma diferença patológica associada à vacina na inspeção macroscópica e na observação microscópica dos órgãos reprodutivos (testículo, epidídimo, próstata, vesícula seminal com glândula de coagulação, ovário e útero) dos ratos progenitores machos e fêmeas do grupo-controle adjuvante e dos grupos de baixa e de alta dose em comparação com o grupo-controle negativo. Não foi observada nenhuma anormalidade óbvia na autópsia geral dos filhotes F1.

Não foi observado nenhum efeito adverso óbvio na fertilidade dos ratos progenitores machos e fêmeas, e nas fêmeas grávidas/lactantes; não foi observada nenhuma toxicidade ou teratogenicidade no desenvolvimento embriofetal; e não foi observado nenhum efeito sobre o crescimento e desenvolvimento dos filhotes F1.

O nível sem efeitos adversos observáveis da vacina COVID-19 BIBP, referente à fertilidade dos ratos progenitores machos e fêmeas, gestação e lactação das ratas genitoras, toxicidade e teratogenicidade no desenvolvimento embriofetal, e crescimento e desenvolvimento dos filhotes F1 foi de 1,5 mL (três doses).

### **Imunogenicidade e segurança**

A imunogenicidade da vacina COVID-19 BIBP foi avaliada em camundongos BALB/c que receberam uma, duas ou três doses altas, médias ou baixas em vários momentos. (5) A vacina foi imunogênica em todas as doses e cronogramas. Para todos os cronogramas de duas doses (dias 0/7, 0/14 e 0/21), os títulos de anticorpos neutralizantes foram maiores do que com um cronograma de dose única; o nível mais alto de anticorpos neutralizantes foi alcançado com o cronograma dos dias 0/21. Um cronograma de três doses (dias 0/7/14) foi avaliado, sendo mais imunogênico do que os cronogramas de uma e duas doses em cada dose. A imunogenicidade também foi avaliada em coelhos, cobaias, ratos e camundongos, usando cronogramas de uma e três doses (dias 0/7/14) e doses baixas, médias e altas. Todos os animais eram soropositivos em todos os cronogramas e doses, 21 dias após a primeira imunização. Os anticorpos neutralizantes foram maiores no cronograma de três doses do que no cronograma de uma dose em coelhos e cobaias.

Os estudos de segurança pré-clínica não identificaram quaisquer preocupações com a vacina BIBP COVID-19. (5) A toxicidade aguda foi estudada em ratos SD, que foram observados por 14 dias após a imunização antes de serem sacrificados. Não houve mortes, sinais clínicos, diferenças no peso ou estado de alimentação, ou alterações histopatológicas entre os grupos de vacina e de placebo. A dose máxima tolerada (MTD) foi de 24 µg por rato, o que é equivalente a 900 vezes a dose aprovada para uso de emergência em humanos. Os estudos de anafilaxia em cobaias não identificaram nenhum aumento nos sintomas de reações alérgicas no grupo vacinado em comparação com o grupo-controle. Para avaliar a toxicidade a longo prazo, 20 macacos *Cynomolgus* machos e 20 fêmeas foram divididos em 4 grupos com 5 macacos de cada sexo. Os grupos receberam placebo, 2, 4 ou 8 µg da vacina COVID-19 BIBP uma vez por semana, num total de quatro injeções. Três quintos dos animais foram sacrificados e dissecados no dia 25, e o restante no dia 36. Não ocorreu nenhuma morte nem foi detectada nenhuma anormalidade significativa nos indicadores clínicos, fisiológicos e patológicos ou anatomia macroscópica. Foi observada inflamação granulomatosa devido à injeção nos grupos vacinados. O nível sem efeitos adversos observáveis foi de 8 µg, a dose mais alta testada.

A eficácia da vacina BIBP COVID-19 foi avaliada em macacos Rhesus. (5) Dez macacos foram imunizados usando um cronograma de duas doses nos dias 0 e 14: 4 receberam a vacina BIBP COVID-19 em dose baixa (2 µg), 4 em dose alta (8 µg) e 2 receberam placebo (soro fisiológico). Os títulos de anticorpos neutralizantes no dia do desafio atingiram 215 no grupo de dose baixa e 256 no grupo de dose alta.

Os animais foram desafiados no dia 24 (10 dias após a segunda dose) por meio da inoculação direta de 10 TCID<sub>50</sub> do vírus SARS-CoV-2 (SARS-CoV-2/WH-09/humano/2020/CHN) por via intratraqueal sob anestesia. A carga viral foi avaliada na garganta e nos swabs anais por reação em cadeia da polimerase em tempo real (PCR) nos dias três, cinco e sete após o desafio. Os macacos do grupo placebo mantiveram uma carga viral elevada durante todo o período da avaliação, tanto na garganta quanto nos swabs anais. O RNA viral foi detectado nos grupos de dose baixa e alta. No grupo de alta dose, a carga viral foi estatisticamente significativamente mais baixa do que no grupo placebo em todos os pontos de tempo dos swabs da garganta e anal. No dia sete, nenhum animal no grupo de alta dose tinha vírus detectável no swab da garganta, e dois dos quatro animais tinham vírus detectável no swab anal. No grupo de dose baixa, a carga viral foi estatisticamente significativamente menor do que no grupo placebo nos dias três e sete por swab da garganta, mas não foi diferente do grupo placebo por swab anal.

No dia sete pós-desafio, os animais foram sacrificados. No grupo placebo, uma alta carga viral foi detectada em três dos sete lobos pulmonares, ao passo que nenhum vírus foi detectado em nenhum lobo pulmonar nos grupos de dose baixa ou alta.

O exame histopatológico mostrou que os macacos do grupo placebo tinham pneumonia intersticial grave, ao passo que os dos grupos de dose baixa e alta tinham pulmões normais com leves alterações focais em alguns lobos. Não houve evidência de aumento da infecção dependente de anticorpos nos macacos vacinados com intervalo de tempo limitado entre a vacinação e o desafio.

## Estudos clínicos

Os principais dados de segurança, eficácia e imunogenicidade que orientam o registro da vacina decorrem de três estudos em andamento, com o número total de participantes que contribuem para o banco de dados clínico no momento da análise da Tabela 1.

- COVIV-01, estudo de fase 1/2 realizado na China.
- COVIV-02, estudo de eficácia de fase 3 realizado no Bahrein, Egito, Jordânia e Emirados Árabes Unidos.
- COVIV-05, estudo comercial de fase 3 de *immunobridging* e consistência lote a lote realizado na China.

**Tabela 1. Número de participantes do estudo que receberam pelo menos uma dose da vacina COVID-19 BIBP e estão incluídos no banco de dados clínico em 20 de abril de 2021 (2)**

	Faixa etária (anos)	Dose/cronograma autorizado	Dose/cronograma alternativo	Total por idade	Total todas as idades
<b>Segurança</b>	18-59	15.789	336	16.125	16.671
	≥ 60	378	168	546	
<b>Imunogenicidade</b>	18-59	2.267	334	2.601	2.890
	≥ 60	125	164	289	
<b>Eficácia</b>	18-59	13.556	0	13.556	13.765
	≥ 60	209	0	209	

Outros estudos estão em andamento, mas ainda não foram relatados os resultados:

- COVIV-03, estudo de fase 3 realizado no Peru.
- COVIV-04, estudo de fase 3 realizado na Argentina.
- COVIV-PPV23-IIV4-Combine, estudo de coadministração de vacina inativada contra a gripe e polissacárido pneumocócico.

Documento de referência sobre a vacina inativada COVID-19 BIBP desenvolvida pelo China National Biotec Group (CNBG), Sinopharm

Tabela 2. Visão geral dos estudos clínicos da vacina COVID-19 BIBP (em 20 de abril de 2021)

Nome do estudo Registro do estudo	Patrocinador	Fase (desfecho primário)	Localização(ões)	N.º de participantes Faixas etárias elegíveis	Produtos de investigação	Esquemas de dosagem	Situação do estudo
<b>COVIV-01</b> ChiCTR2000032459	Instituto de Produtos Biológicos de Pequim Co., Ltd	Fase 1/2 (segurança)	China	2.128 indivíduos saudáveis ≥ 3 anos	Vacina COVID-19 BIBP	Múltiplos <sup>a</sup>	Resultados provisórios disponível para participantes com idade ≥ 18 anos
<b>COVIV-02</b> NCT04510207	China National Biotech Group Company Limited	Fase 3 (eficácia)	Bahrain, Egito, Jordânia, Emirados Árabes Unidos	45.000 indivíduos saudáveis ≥ 18 anos	Vacina COVID-19 BIBP Vacina COVID-19 WIBP	Esquema de 2 doses, dose de 4 µg, cronograma dias 0/21	Resultados provisórios disponíveis
<b>COVIV-03</b> NCT04612972	Universidad Peruana Cayetano Heredia	Fase 3 (eficácia)	Peru	12.000 indivíduos saudáveis ≥ 18 anos	Vacina COVID-19 BIBP Vacina COVID-19 WIBP	Esquema de 2 doses, 4 µg/dose, cronograma dias 0/21	Recrutamento
<b>COVIV-04</b> NCT04560881	Laboratorio Elea Phoenix S.A.	Fase 3 (eficácia)	Argentina	3.000 indivíduos saudáveis ≥ 18 anos	Vacina COVID-19 BIBP	Esquema de 2 doses, dose de 4 µg, cronograma dias 0/21	Recrutamento
<b>COVIV-05</b> CTR20201998	Instituto de Produtos Biológicos de Pequim Co., Ltd	Fase 3 ( <i>immunobridging</i> e consistência lote a lote de produtos comerciais)	China	2.100 indivíduos saudáveis com idade de 18-59 anos	Vacina COVID-19 BIBP	Esquema de 2 doses, dose de 4 µg, cronograma dias 0/21	Resultados provisórios disponíveis
<b>COVIV-PPV23- IIV4-Combine</b> NCT04790851	CNBG	Fase 4 estudo de coadministração	China	1.152 indivíduos saudáveis	Vacina COVID-19 BIBP	Esquema de 2 doses, dose de 4 µg	Recrutamento

<sup>a</sup> Combinações múltiplas de dosagem, cronograma e faixa etária usando dosagem baixa (2 µg), dosagem média (4 µg) e dosagem alta (8 µg); Cronograma de 3 doses (28 dias de intervalo), cronograma de 2 doses (14, 21 ou 28 dias de intervalo) e cronograma de 1 dose; faixas etárias de 18 a 59 anos, ≥ 60 anos, 13 a 17 anos, 6 a 12 anos, e 3 a 5 anos.

## Estudos de imunogenicidade em seres humanos

### *COVIV-01*

O COVIV-01 foi um estudo randomizado, duplo-cego, controlado por placebo, de segurança e imunogenicidade de fase 1/2, com determinação e escalonamento da dose. (6) A soroconversão no dia 14 foi definida como aumento de quatro vezes no título de anticorpos neutralizantes. As amostras de soro dos participantes foram testadas por efeito citopático (CPE). O anticorpo neutralizante foi medido com base no vírus vivo, expresso em unidade de log de 50% da dose infecciosa em cultura de células (IgCCID50).

O COVIV-01 foi um estudo de 34 braços (sem incluir grupos placebo), com combinação de níveis de dosagem, cronogramas de dosagem e faixas etárias. (3) Foram publicados os resultados de segurança e imunogenicidade dos cronogramas de duas doses. (6) A dose e cronograma mais análogos ao cronograma autorizado foi um cronograma de duas doses de 4 µg por dose administrada nos dias 0 e 28; esses resultados são apresentados a seguir.

Na fase 1, 192 participantes saudáveis com idades entre 18-80 anos, que eram soronegativos para SARS-CoV-2, não grávidas e não lactantes, foram divididos em dois grupos etários (com igual número de participantes nos grupos de 18-59 anos e  $\geq 60$  anos). (6) Os participantes foram designados aleatoriamente 1:1:1:1 para receber vacina em um cronograma de duas doses de 2 µg, 4 µg (dose licenciada), 8 µg ou placebo (adjuvante de hidróxido de alumínio contendo solução salina) nos dias 0 e 28. Foram coletadas amostras de sangue nos dias 4, 14, 28, 32 e 42 após a primeira dose. Os títulos de anticorpos neutralizantes foram avaliados em todas as amostras de sangue usando a cepa 19nCoV-CDC-Tan-Strain05, QD01 do vírus SARS-CoV-2. Na fase 2, adultos saudáveis (com idades entre 18-59 anos) foram designados aleatoriamente (1:1:1:1) para receber uma das três combinações diferentes de vacina/cronograma ou placebo em um cronograma de dose única. Os cronogramas das vacinas avaliados foram o cronograma de uma dose única de 8 µg no dia 0 ou o cronograma de duas doses de 4 µg nos dias 0 e 14, 0 e 21, ou 0 e 28.

**Tabela 3. Soropositividade de anticorpos neutralizantes (título  $\geq 1:4$ ) e títulos médios geométricos (GMTs) em estudos clínicos com a dose autorizada (4  $\mu\text{g}$ ) administrada no cronograma dos dias 0/21 ou dos dias 0/28 (3, 6-8).**

		Adultos (18-59 anos)						Adultos $\geq 60$ anos	
		COVIV-01 Cronograma dias 0/28	COVIV-01 Cronograma dias 0/21	COVIV-01 Cronograma dias 0/28	COVIV-02 Cronograma dias 0/21	COVIV-05 Cronograma de lote piloto dias 0/21	COVIV-05 Cronograma comercial dias 0/21	COVIV-01 Cronograma dias 0/28	COVIV-02 Cronograma dias 0/21
Ponto do tempo		N=24	N=42	N=84	N=838	N=585	N=589	N=24	N=42
Antes da vacinação	% soropositivos (IC 95%)	0	0	0	9 (n.r.)	n.r.	n.r.	0	14 (n.r.)
	GMT (IC 95%)	2,1 (2,0, 2,3)	n.r.	n.r.	2,3 (2,2, 2,3)	n.r.	n.r.	2,5 (2,1, 2,9)	2,5 (2,1, 3,0)
14 dias após a segunda dose	% soropositivos (IC 95%)	100 (n.r.)	n.r.	n.r.	100 (99,6;100)	100,0 (99,4;100,0)	99,8 (99,1;100,0)	100 (n.r.)	100 (92; 100)
	GMT (IC 95%)	211,2 (159,0, 280,6)	n.r.	n.r.	156,2 (149,8;163,0)	143,4 (136,5;150,7)	141,8 (134,7;149,2)	131,5 (108,2, 159,7)	109,7 (97,4; 123,4)
28 dias após a segunda dose	% soropositivos (IC 95%)	n.r.	n.r.	n.r.	n.r.	n.r.	n.r.	n.r.	n.r.
	GMT (IC 95%)	201,2 (149,9;270,0)	233,6 (176,2;309,7)	214,8 (179,2;257,6)	n.r.	n.r.	n.r.	n.r.	n.r.
90 dias após a segunda dose	% soropositivos (IC 95%)	n.r.	n.r.	n.r.	n.r.	n.r.	n.r.	n.r.	n.r.
	GMT (IC 95%)	n.r.	285,6 (208,3;391,6)	n.r.	n.r.	n.r.	n.r.	n.r.	n.r.

n.r. = não relatado.

Em todos os estudos, as taxas de soroconversão de anticorpos neutralizantes foram próximas a 100% em 14 dias após a segunda dose (Tabela 3) (3, 6-8). Os GMTs foram elevados nos dias 14 e 28 após a segunda dose em múltiplos braços. Os GMTs variaram de 143,4 a 211,2, 14 dias após a segunda dose, e de 201,2 a 233,6, 28 dias após a segunda dose. O braço de um estudo com acompanhamento de 90 dias após a segunda dose manteve um título alto (285, IC de 95% 208,3;391,6) sem evidência de diminuição. (8) Outros braços com persistência de anticorpos incluíram três doses e não foram analisados. No estudo de fase 1/2, nenhum participante do grupo placebo foi soroconvertido. (6) Está sendo gerada persistência dos anticorpos por até 6 meses.

Os dados de imunogenicidade de adultos mais idosos com  $\geq 60$  anos de idade estão disponíveis no estudo de fase 1 da China e no estudo de fase 3, com imunogenicidade disponível para um total de 66 participantes nessa faixa etária (Tabela 3). A soroconversão atingiu 100%, 14 dias após a segunda dose, em ambos os estudos. Os GMTs de anticorpos neutralizantes estavam elevados, 14 dias após a segunda dose, embora fossem mais baixos em comparação com o grupo de adultos mais jovens do mesmo estudo. No estudo de fase 1, os GMTs em adultos jovens de 18-59 anos de idade foram de 211,2 (IC 95% 159,0; 280,6) em comparação com 131,5 (IC 95% 108,2; 159,7) em adultos mais idosos com  $\geq 60$  anos de idade.

### *COVIV-02*

O COVIV-02 é um estudo clínico multicêntrico, randomizado, duplo-cego, controlado por placebo, de fase 3 para avaliar a eficácia, a segurança e a imunogenicidade da vacina COVID-19 BIBP e da vacina COVID-19 WIBP em pessoas saudáveis com 18 anos ou mais. O tamanho total da amostra alvo foi de 45.000, com alocação aleatória 1:1:1 para receber a vacina COVID-19 BIBP, a vacina COVID-19 WIBP ou placebo. A vacina COVID-19 BIBP é administrada em um cronograma de duas doses (dias 0/21) no músculo deltoide. O estudo está sendo realizado em Bahrein, Egito, Jordânia e Emirados Árabes Unidos. O estudo está em andamento e foi registrado em [clinicaltrials.gov](https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT04510207), NCT04510207.

No COVIV-02, foram coletadas amostras de soro de todos os participantes, 14 dias após a segunda dose. Um subconjunto de participantes foi inscrito em um subgrupo de imunogenicidade (~ 900 por local) para avaliar a resposta dos anticorpos nos dias 14, 28, 90, 180 e 360 após a segunda dose. As amostras de soro foram testadas por efeito citopático (CPE). O anticorpo neutralizante foi medido com base no vírus vivo, com a unidade de IgCCID50.

A soroconversão, 14 dias após a segunda dose, foi definida como aumento de quatro vezes no título de anticorpos neutralizantes em comparação com o valor basal. Entre todos os participantes do estudo, 99,3% soroconverteram no grupo da vacina COVID-19 BIBP em comparação com 2,3% no grupo placebo. (7) Os GMTs de anticorpos neutralizantes foram de 156,0 no grupo da vacina em comparação com 2,7 no grupo placebo. As taxas de soroconversão dos anticorpos de ligação total (aumento de quatro vezes) foram de 98,1% e 7,7%, respectivamente, no grupo da vacina e no grupo placebo. Os GMTs de anticorpos de ligação total foram de 1.366,1 e 8,9, respectivamente, no grupo da vacina COVID-19 BIBP e no grupo placebo. Não houve diferenças significativas quando os dados foram estratificados por idade ou sexo. (7)

A taxa de soroconversão de anticorpos neutralizantes no grupo da vacina COVID-19 BIBP foi de 99,5% naqueles com idade entre 18-59 anos e de 100,0% naqueles com  $\geq 60$  anos. (7) No entanto, os GMTs nos adultos jovens de 18-59 anos de idade foram de 156,2 (IC 95% 149,8; 163,0) em comparação com 109,7 (IC 95% 97,4; 123,4). Assim, em ambos os estudos de fase 1 e fase 3, os GMTs de anticorpos neutralizantes foram menores no grupo de adultos mais idosos, apesar das altas taxas de soroconversão.

### *COVIV-05*

O COVIV-05 foi um estudo duplo-cego randomizado para avaliar a imunogenicidade e a segurança da vacina COVID-19 BIBP fabricada por um processo de biorreator de 300 litros em comparação com aquela fabricada por um processo de biorreator de 10 litros e consistência lote a lote, em adultos de 18 a 59 anos. A vacina foi administrada em um cronograma de 2 doses, dias 0/21. No dia 14 após a segunda imunização, o GMT de anticorpos neutralizantes contra SARS-CoV-2 foi de 141,8 no grupo que recebeu a vacina COVID-19 BIBP em escala comercial e de 143,4 naqueles que receberam a vacina COVID-19 BIBP em escala-piloto (Tabela 3); a proporção foi de 0,99 (IC 95% 0,92;

1,06). (3) Os GMTs de anticorpos IgG específicos para SARS-CoV-2 foram de 617,1 e 671,1, respectivamente, e a proporção foi de 0,92 (IC de 95% 0,80; 1,06). Determinou-se que a imunogenicidade da vacina em escala comercial alcançou não inferioridade em relação à vacina-piloto.

## Eficácia

Os dados disponíveis no momento da revisão de evidências são provenientes de um único estudo de eficácia de fase 3 realizado em vários países, o COVIV-02. O objetivo principal do COVIV-02 foi avaliar a eficácia protetora contra a COVID-19 de duas doses da vacina COVID-19 BIBP e da vacina COVID-19 WIBP em indivíduos saudáveis com 18 anos ou mais, 14 dias após a segunda dose. Os objetivos secundários incluem a avaliação da segurança, a imunogenicidade e a eficácia contra infecções graves por SARS-CoV-2. Os objetivos exploratórios incluem avaliação de desfechos imunológicos substitutos e a ocorrência de aumento dependente de anticorpos/doença intensificada por vacina. Essa análise provisória é baseada em dados de 31 de dezembro de 2020. (7, 9)

Os critérios de exclusão do estudo incluíram (mas não se limitaram a) história de doença COVID-19 confirmada ou suspeita, história de síndrome respiratória aguda grave (SARS) ou infecção por síndrome respiratória do Oriente Médio (MERS) e gravidez. (7) Os casos suspeitos de infecção por SARS-CoV-2 foram identificados por meio de vigilância passiva usando redes locais de vigilância de instituições médicas e de saúde. Os participantes também podiam entrar em contato diretamente com uma linha direta ou e-mail para notificar sintomas clínicos relevantes. A vigilância ativa também foi realizada por meio de chamadas telefônicas uma vez por semana e vigilância de rotina em cada país. Os casos suspeitos foram avaliados com swabs nasofaríngeos e coleta de sangue venoso nos estágios agudo e convalescente. O ácido nucleico do SARS-CoV-2 foi detectado por PCR e/ou sequenciamento do gene viral, ou foi realizado um teste de anticorpos específicos para o SARS-CoV-2. Os indivíduos com um teste de ácido nucleico positivo, anticorpos IgM e IgG positivos e/ou um título de anticorpos séricos convalescentes quatro ou mais vezes superior ao título sérico da fase aguda foram considerados casos confirmados de COVID-19. Os participantes que relataram contato próximo com um caso suspeito foram testados por PCR e sorologia. Os casos positivos para PCR não hospitalizados foram tratados em isolamento por telemedicina, com acompanhamento em 3-5 dias para monitorar a progressão e a gravidade da doença. A hospitalização foi providenciada, quando indicado.

## Quadro 1: Definição de caso clínico<sup>aa</sup>

De modo geral, um caso confirmado exige dois ou mais “sintomas A”, ou um ou mais “sintomas B”, ou achados de exames de imagem para COVID-19 e infecção por SARS-CoV-2 confirmada por PCR. Os detalhes podem ser encontrados no Apêndice 2.

Sintomas A (mínimo dois dias): febre (temperatura axilar  $\geq 37,5^{\circ}\text{C}$ ); calafrios; dor de garganta; fadiga; congestão ou corrimento nasal; dores no corpo, dores musculares; dor de cabeça; náusea ou vômito; diarreia.

Sintomas B: tosse (há pelo menos dois dias); distúrbios do paladar ou do olfato (por pelo menos dois dias); falta de ar ou dificuldade para respirar.

<sup>a</sup> As definições de caso utilizadas foram desenvolvidas pelo fabricante e diferem das definições padrão da OMS para a gravidade da doença COVID-19, que podem ser encontradas em: *Manejo clínico da COVID-19: orientação dinâmica* (<https://www.who.int/publications/i/item/WHO-2019-nCoV-clinical-2021-1>, acessado em 16 de março de 2021).

**Quadro 2: Classificação clínica<sup>a</sup>**

- Leve: os sintomas clínicos são leves e não há sinais de pneumonia nos exames de imagem.
- Moderada: febre e sintomas respiratórios com achados radiológicos de pneumonia.
- Grave: casos confirmados que atendam a qualquer um dos seguintes:
  - dificuldade respiratória (frequência respiratória  $\geq 30$  respirações/min);
  - saturação de oxigênio  $\leq 93\%$  em repouso;
  - pressão parcial de oxigênio arterial ( $\text{PaO}_2$ ) ou fração inspirada de oxigênio ( $\text{FiO}_2$ )  $\leq 300$  mmHg (1 mmHg = 0,133 kPa);
  - os sintomas clínicos pioram progressivamente e a imagem do tórax mostra  $> 50\%$  de progressão óbvia da lesão em 24-48 horas.
- Crítica: casos confirmados que atendam a qualquer um dos seguintes:
  - insuficiência respiratória com necessidade de ventilação mecânica;
  - choque;
  - outra falência de órgãos que exija tratamento em unidade de terapia intensiva (UTI);
  - óbito.

Um Comitê de Avaliação de Desfechos composto por especialistas com experiência relevante no campo da pesquisa clínica, independente do pesquisador e do patrocinador, analisou os casos suspeitos e confirmou a COVID-19, sem conhecimento de atribuição de grupo, para a determinação final.

A análise por protocolo foi realizada entre os participantes que cumpriram o protocolo, incluindo todos os indivíduos que cumpriram os critérios de inclusão e exclusão e para os quais o teste de PCR foi negativo durante a triagem, participaram da randomização, receberam duas doses da vacina e realizaram pelo menos uma consulta, 15 dias ou mais após a segunda dose.

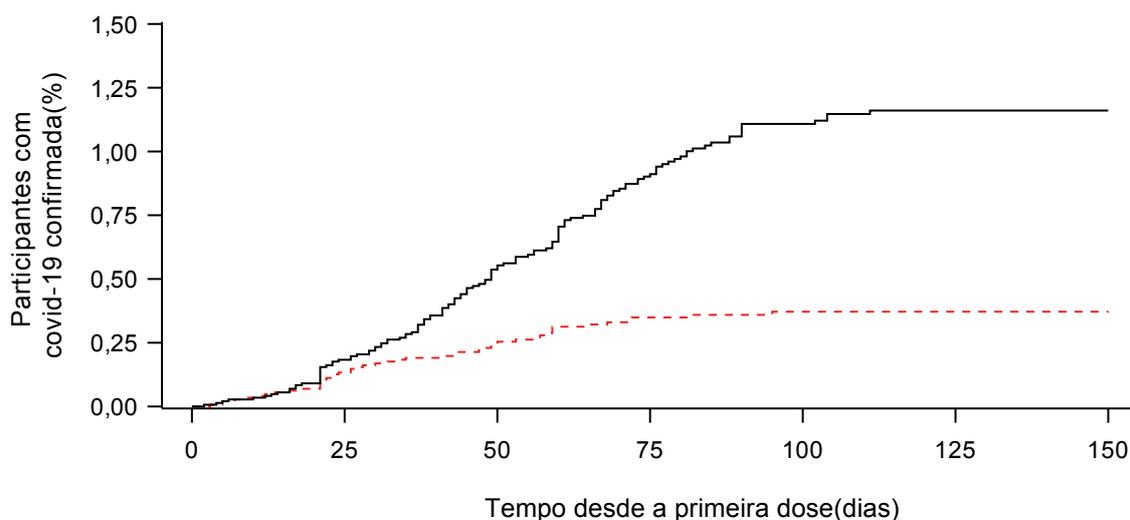
**Resultados – somente vacina COVID-19 BIBP**

Um total de 41.301 participantes foram inscritos no estudo, dos quais mais de 98% tinham entre 18 e 59 anos. (7) Dos 893 participantes com 60 anos ou mais, 294 estavam inscritos no grupo da vacina COVID-19 BIBP. Aproximadamente 85% de todos os participantes eram do sexo masculino, 87% dos participantes eram identificados como asiáticos e 13% como chineses. Dos participantes com sorologia basal, aproximadamente 6% foram positivos.

A duração média do acompanhamento no momento do bloqueio dos dados foi de 112 dias. (9) O Comitê de Eventos Clínicos (CEC) determinou que havia 142 casos confirmados de COVID-19 após a segunda vacinação, dos quais 26 estavam no grupo da vacina COVID-19 WIBP, 21 casos estavam no grupo dos que receberam a vacina COVID-19 BIBP e 95 no grupo placebo. A maioria dos casos ocorreu em Abu Dhabi, Sharjah e Bahrein, com menos casos no Egito e na Jordânia, que começaram a inscrever participantes mais tarde. Para a análise primária no ponto de corte de dados, a eficácia protetora da vacina COVID-19 BIBP foi de 78,1 (IC 95% 64,8%, 86,3%) (Tabela 4). (9) A curva de incidência cumulativa sugere divergência entre os grupos de vacina e placebo em torno de três semanas após a primeira dose (Figura 1).

<sup>a</sup> As definições de caso utilizadas foram desenvolvidas pelo fabricante e diferem das definições padrão da OMS de gravidade da COVID-19 que podem ser encontrados em: *Manejo clínico da COVID-19: orientação dinâmica* (<https://www.who.int/publications/i/item/WHO-2019-nCoV-clinical-2021-1>, acessado em 16 de março de 2021).

**Figura 1. Proporção cumulativa de participantes no COVIV-02 com COVID-19 confirmada nos grupos da vacina COVID-19 BIBP (linha vermelha pontilhada “HB02”) e placebo (linha preta sólida).**



	0	25	50	75	100	125	150
HB02 n	14.587	13.840	11.810	8.153	653	0	
Placebo n	14.574	13.795	11.704	8.060	665	1	

**Tabela 4. Eficácia da vacina por conjunto de análise de protocolo, COVIV-02, até o corte de dados em 31 de dezembro de 2020 (9)**

Grupo/Subgrupo	Grupo de vacina		Grupo placebo		VE% (IC 95%)
	Número em risco	Número de casos	Número em risco	Número de casos	
Geral	13.765	21	13.765	95	78,1 (64,8; 86,3)
Grave	13.765	0	13.765	2	n.e.
<b>Sexo</b>					
Masculino	11.598	18	11.642	83	78,4 (64,1; 87,0)
Feminino	2.167	3	2.123	12	75,5 (13,3; 93,1)
<b>Faixa etária</b>					
18-59 anos	13.556	20	13.559	94	78,1 (64,9; 86,3)
≥ 60 anos	209	0	206	0	n.e.
<b>Comorbidades</b>					
Hipertensão	374	0	367	4	n.e.
Diabetes	300	2	308	6	63,7 (-79,8; 92,7)
IMC ≥30	3.040	7	3.080	36	80,7 (56,7; 91,4)
<b>Situação basal SARS-CoV-2</b>					
Basal positivo	n.r.	0	n.r.	1	n.e.
Basal negativo	n.r.	16	n.r.	83	80,8 (67,2; 88,8)

n.r.=não relatado. n.e.=não estimado. O VE não foi estimado quando o número de casos era menor do que 5.

### *Eficácia em subpopulações*

**Adultos com 60 anos ou mais.** A eficácia clínica em adultos ≥60 anos não foi estabelecida. A proporção de adultos com 60 anos ou mais no estudo de eficácia COVIV-02 foi baixa (~ 2%). Não houve nenhum caso entre esses participantes em qualquer braço do estudo e, portanto, não pôde ser avaliada a eficácia nessa faixa etária. Um segundo estudo de eficácia que está sendo realizado na Argentina (COVIV-04), envolvendo 3.000 participantes, também in-

cluírá pessoas com 60 anos ou mais, embora ainda não esteja claro se podem ser obtidos resultados mais conclusivos com esse estudo.

**Doença grave.** Ao longo do estudo, houve apenas dois casos de doença COVID-19 grave, ambos no grupo-controle, em pessoas com idade entre 18 e 59 anos. Portanto, não foi demonstrada eficácia da vacina contra doença grave.

**Comorbidades.** A população do estudo de fase 3 era geralmente saudável; foram excluídas da participação pessoas com comorbidades, como hipertensão não controlada, doenças respiratórias crônicas graves e doenças hepáticas e renais. Foram incluídos alguns indivíduos com comorbidades, e os dados estão disponíveis para participantes com hipertensão, diabetes e IMC  $\geq 30$  (Tabela 4). Foi demonstrada eficácia da vacina de 80,7% nos participantes com IMC  $\geq 30$  (IC 95% 56,7%, 91,4%). Para hipertensão e diabetes, houve mais casos no grupo placebo do que no grupo da vacina COVID-19 BIBP, o que é condizente com a proteção observada em outras populações, embora o número de participantes e casos tenha sido pequeno.

**Infecção assintomática.** A eficácia da vacina contra a infecção assintomática não foi um desfecho do protocolo do estudo de fase 3. Foram fornecidos dados preliminares sobre a eficácia da vacina contra infecção assintomática, (9) porém são necessários mais detalhes sobre a confirmação dos casos para a interpretação.

### *Outros estudos de eficácia*

O COVIV-03 é um estudo clínico de fase 3 randomizado, duplo-cego, controlado por placebo para avaliar a eficácia e segurança da vacina COVID-19 inativada (célula Vero) em participantes saudáveis com 18 anos ou mais. Está sendo realizado no Peru, com 12.000 participantes, que são alocados aleatoriamente para receber a vacina COVID-19 BIBP, a vacina COVID-19 WIBP ou placebo em um cronograma de duas doses, nos dias 0/21. O estudo está em andamento e foi registrado em [clinicaltrials.gov](https://clinicaltrials.gov), NCT04612972.

O COVIV-04 é um estudo clínico randomizado, duplo-cego, controlado por placebo, de fase 3 para avaliar a eficácia e segurança da vacina COVID-19 BIBP em participantes saudáveis com 18 anos ou mais. Está sendo realizado na Argentina, com 3.000 participantes, que são alocados aleatoriamente para receber a vacina COVID-19 BIBP ou placebo em um cronograma de duas doses, nos dias 0/21. O estudo está em andamento e foi registrado em [clinicaltrials.gov](https://clinicaltrials.gov), NCT04560881.

### *Resumo*

Duas doses da vacina COVID-19 BIBP demonstraram eficácia contra a doença COVID-19 não grave na população adulta mais jovem. Atualmente, não há dados disponíveis sobre proteção contra doença grave e em adultos mais idosos com  $\geq 60$  anos de idade. Outras vacinas COVID-19 demonstraram maior proteção contra manifestações mais graves da COVID-19, e a vacina COVID-19 BIBP pode ter um desempenho semelhante. Dois estudos adicionais de eficácia da vacina estão em andamento na Argentina e no Peru, e os dados desses estudos podem ajudar a preencher algumas das lacunas de dados atuais.

## **Segurança**

### *COVIV-01*

No estudo de fase 1/2, COVIV-01, (6) descrito anteriormente, foram autorrelatados eventos adversos (EAs) pelos participantes e verificados pelos investigadores a cada dia durante os primeiros sete dias após cada vacinação. Nas quatro semanas seguintes, os eventos adversos foram registrados pelos participantes em cartões de contato.

Após qualquer vacinação, a reação adversa local mais comum foi dor, que foi relatada por 34 (24%) dos 144 vacinados, em comparação com 3 (6%) dos 48 que receberam placebo. (6) A reação adversa sistêmica mais comumente relatada foi febre, que foi relatada por 5 (4%) dos 144 vacinados, em comparação com 3 (6%) dos 48 que receberam placebo. Nenhum evento adverso grave foi relatado no período de 28 dias da vacinação para qualquer grupo.

Na fase 1 (cronograma dias 0/28), entre os participantes com idade de 18-59 anos, 46% daqueles que receberam a dose de 2 µg tiveram um EA dentro de sete dias de vacinação em comparação com 33% no grupo de 4 µg, 46% no o grupo de 8 µg, e um total conjunto de 25% em todos os que receberam placebo. Todos os EAs ocorridos nos dias 0-7 foram de gravidade de grau 1 ou 2. (6) O único EA que foi estatisticamente mais significativo no grupo de vacinação foi dor no local da injeção, que foi relatada em 35% dos vacinados com a vacina COVID-19 BIBP em todas as doses em comparação com 8% no grupo placebo. Nos 28 dias após a vacinação, 50% dos participantes do grupo de 2 µg tiveram um EA, em comparação com 46% do grupo de 4 µg, 46% do grupo de 8 µg e 29% do grupo placebo. Todos os EAs ocorridos nos dias 0-28 foram de grau 1 ou grau 2, sendo a maioria de grau 1 (26 EAs de grau 1 de um total de 34 EAs entre 72 indivíduos vacinados).

Na fase 1 (cronograma dias 0/28), entre os participantes  $\geq 60$  anos de idade, 4% no grupo de 2 µg tiveram um EA dentro de 7 dias de vacinação em comparação com 25% no grupo de 4 µg, 21% no grupo de 8 µg grupo, e um total conjunto de 8% em todos os que receberam placebo. (6) Todos os EAs ocorridos nos dias 0-7 foram de grau de gravidade 1 ou 2. Nenhum dos EAs foi estatisticamente mais significativo no grupo de vacinação do que no grupo placebo. Nos 28 dias após a vacinação, 8% dos participantes no grupo de 2 µg tiveram um EA em comparação com 29% no grupo de 4 µg, 21% no grupo de 8 µg e 13% no grupo placebo. Todos os EAs ocorridos nos dias 0-28 foram de grau 1 ou grau 2, exceto um grau 3, que ocorreu no grupo placebo. A maioria dos EAs ocorridos nos 28 dias após a vacinação foram de grau 1 (13 EAs de grau 1 de um total de 14 EAs entre 72 indivíduos vacinados).

Na fase 2 (dose única de 8 µg ou 4 µg nos dias 0/14, 0/21 ou 0/28), pelo menos um EA foi relatado em 76 vacinados (23%) nos 7 dias após qualquer dose, em comparação com 19 (17%) no grupo placebo. (6) O perfil de EA foi semelhante ao da fase 1. A dor foi o EA local mais comum, ocorrendo em 16% de todos os vacinados e 4% dos participantes do grupo placebo ( $P = 0,008$ ). Febre foi o evento adverso sistêmico mais comum, ocorrendo em sete vacinados (2%). Todos os EAs ocorridos nos dias 0-7 foram de grau 1 ou grau 2, exceto um grau 3 (febre autolimitada), que ocorreu no grupo placebo. Nos 30 dias após a vacinação, outro EA de grau 3 ocorreu no grupo de dose única de 8 µg.

## COVIV-02

No momento da análise provisória de segurança (corte de dados em 31 de dezembro de 2020), 14.624 participantes do estudo haviam recebido pelo menos uma dose da vacina COVID-19 BIBP. (7) Foi concluído o acompanhamento de segurança por pelo menos 28 dias após a vacinação e o acompanhamento de segurança de longo prazo ainda está em andamento. A incidência de eventos adversos solicitados, reportados voluntariamente, em pessoas de 18 a 59 anos e naqueles com  $\geq 60$  anos está resumida na Tabela 5. O número de participantes  $\geq 60$  anos de idade foi pequeno (294 vacinados), o que limitou a capacidade de detectar eventos adversos raros nessa faixa etária. Em geral, a reatogenicidade parece ser menor na faixa etária de adultos mais idosos.

A reação mais comum no local da injeção foi dor (18,8% dos que receberam a vacina COVID-19 BIBP com idade entre 18-59 anos e 8,5% dos vacinados com idade  $\geq 60$  anos). (8) A reação sistêmica mais comum foi cefaleia (12,6% dos que receberam a vacina COVID-19 BIBP com idade entre 18-59 anos e 9,2% dos vacinados com idade  $\geq 60$  anos). Outras reações solicitadas no local da injeção relatadas foram vermelhidão, inchaço e endurecimento; e outros eventos adversos sistêmicos comuns relatados foram: febre, fadiga, mialgia, artralgia, tosse, dispneia, náusea, diarreia e prurido.

Tabela 5. Frequência de eventos adversos solicitados no estudo COVIV-02 fase 3 (com base na segunda análise provisória). RAM=Reação adversa a medicamentos

Grupo	18-59 anos		≥ 60 anos	
	Vacina (N=14.338)	Placebo (N=14.313)	Vacina (N=294)	Placebo (N=292)
<b>RAMs locais</b>	<b>2.883 (20,11%)</b>	<b>4.047 (28,27%)</b>	<b>28 (9,52%)</b>	<b>42 (14,38%)</b>
Grau 3	3 (0,02%)	7 (0,05%)	0 (0,00%)	0 (0,00%)
<b>Dor</b>	2696 (18,80%)	3887 (27,16%)	25 (8,50%)	39 (13,36%)
Grau 3	1 (0,01%)	6 (0,04%)	0 (0,00%)	0 (0,00%)
<b>Inchaço</b>	114 (0,08%)	175 (1,22%)	1 (0,34%)	3 (1,03%)
Grau 3	0 (0,00%)	0 (0,00%)	0 (0,00%)	0 (0,00%)
<b>Vermelhidão</b>	125 (0,87%)	155 (1,08%)	2 (0,68%)	2 (0,68%)
Grau 3	0 (0,00%)	0 (0,00%)	0 (0,00%)	0 (0,00%)
<b>Endurecimento</b>	78 (0,54%)	127 (0,89%)	0 (0,00%)	0 (0,00%)
Grau 3	0 (0,00%)	0 (0,00%)	0 (0,00%)	0 (0,00%)
<b>Eritema</b>	105 (0,73%)	74 (0,52%)	1 (0,34%)	0 (0,00%)
Grau 3	1 (0,01%)	0 (0,00%)	0 (0,00%)	0 (0,00%)
<b>Prurido</b>	69 (0,48%)	64 (0,45%)	1 (0,34%)	1 (0,34%)
Grau 3	1 (0,01%)	0 (0,00%)	0 (0,00%)	0 (0,00%)
<b>RAMs sistêmicas</b>	<b>3989 (27,82%)</b>	<b>3891 (27,19%)</b>	<b>54 (18,37%)</b>	<b>46 (15,75%)</b>
Grau 3	76 (0,53%)	78 (0,54%)	0 (0,00%)	0 (0,00%)
<b>Cefaleia</b>	1.803 (12,57%)	1.722 (12,03%)	27 (9,18%)	24 (8,22%)
Grau 3	14 (0,10%)	10 (0,07%)	0 (0,00%)	0 (0,00%)
<b>Dor muscular</b>	749 (5,22%)	737 (5,15%)	5 (1,70%)	3 (1,03%)
Grau 3	8 (0,06%)	4 (0,03%)	0 (0,00%)	0 (0,00%)
<b>Diarreia</b>	506 (3,53%)	569 (3,98%)	7 (2,38%)	5 (1,71%)
Grau 3	8 (0,06%)	9 (0,06%)	0 (0,00%)	0 (0,00%)
<b>Tosse</b>	479 (3,34%)	504 (3,52%)	6 (2,04%)	5 (1,71%)
Grau 3	4 (0,03%)	2 (0,01%)	0 (0,00%)	0 (0,00%)
<b>Febre</b>	375 (2,62%)	337 (2,35%)	8 (2,72%)	3 (1,03%)
Grau 3	24 (0,17%)	37 (0,26%)	0 (0,00%)	0 (0,00%)
<b>Fadiga</b>	1.577 (11,00%)	1.480 (10,34%)	16 (5,44%)	12 (4,11%)
Grau 3	18 (0,13%)	8 (0,06%)	0 (0,00%)	0 (0,00%)
<b>Dispneia</b>	157 (1,09%)	172 (1,20%)	0 (0,00%)	1 (0,34%)
Grau 3	6 (0,04%)	2 (0,01%)	0 (0,00%)	0 (0,00%)
<b>Artralgia</b>	186 (1,30%)	178 (1,24%)	2 (0,68%)	4 (1,37%)
Grau 3	2 (0,01%)	0 (0,00%)	0 (0,00%)	0 (0,00%)
<b>Náuseas</b>	163 (1,14%)	144 (1,01%)	7 (2,38%)	3 (1,03%)
Grau 3	1 (0,01%)	0 (0,00%)	0 (0,00%)	0 (0,00%)
<b>Prurido (sem lesão de pele)</b>	194 (1,35%)	185 (1,29%)	6 (2,04%)	3 (1,03%)
Grau 3	1 (0,01%)	2 (0,01%)	0 (0,00%)	0 (0,00%)
<b>Constipação</b>	107 (0,75%)	112 (0,78%)	1 (0,34%)	2 (0,68%)
Grau 3	1 (0,01%)	0 (0,00%)	0 (0,00%)	0 (0,00%)
<b>Vômitos</b>	85 (0,59%)	84 (0,59%)	1 (0,34%)	0 (0,00%)
Grau 3	3 (0,02%)	5 (0,03%)	0 (0,00%)	0 (0,00%)
<b>Disfagia</b>	59 (0,41%)	63 (0,44%)	0 (0,00%)	0 (0,00%)
Grau 3	1 (0,01%)	0 (0,00%)	0 (0,00%)	0 (0,00%)
<b>Anorexia</b>	36 (0,25%)	28 (0,20%)	0 (0,00%)	0 (0,00%)
Grau 3	1 (0,01%)	0 (0,00%)	0 (0,00%)	0 (0,00%)
<b>Anormalidade de mucosa</b>	24 (0,17%)	36 (0,24%)	0 (0,00%)	0 (0,00%)
Grau 3	0 (0,00%)	0 (0,00%)	0 (0,00%)	0 (0,00%)
<b>Reação aguda de hipersensibilidade</b>	38 (0,27%)	38 (0,27%)	0 (0,00%)	1 (0,34%)
Grau 3	0 (0,00%)	1 (0,01%)	0 (0,00%)	0 (0,00%)

### **Eventos adversos de grau 3 e acima**

Houve 113 participantes (0,77%) do grupo placebo que tiveram 133 EAs classificados como grau 3; e 104 participantes (0,40%) do grupo da vacina COVID-19 BIBP que tiveram 137 EAs classificados como grau 3. (10) As taxas de incidência de EAs de grau 3 e acima avaliados como relacionados ao placebo e à vacina COVID-19 BIBP foram de 0,66% e 0,66%, respectivamente. Não houve eventos adversos de grau 4 no estudo.

Os eventos adversos de grau 3 no local da injeção relatados em estudos clínicos incluíram dor, eritema e prurido; os eventos adversos sistêmicos de grau 3 relatados incluíram febre, fadiga, cefaleia, mialgia, artralgia, tosse, dispneia, náusea, vômito, diarreia e disfagia (Tabela 5). (8)

A frequência de eventos adversos não solicitados nos estudos clínicos de fase 3 foi de 19,2%, e a incidência de eventos adversos não solicitados de grau 3 e acima foi de 0,2%. Os eventos adversos não solicitados de gravidade grau 3 foram dor orofaríngea (0,01%), erupção cutânea no local da injeção (0,01%), linfadenopatia (0,01%) e hipersensibilidade (0,01%).

### **EAs graves**

Oitenta participantes (0,6%) do grupo placebo relataram 114 EAs graves, e 59 participantes (0,4%) do grupo da vacina COVID-19 BIBP relataram 129 EAs graves. (7) Os eventos de todos os participantes, exceto dois, foram avaliados como não tendo relação com a vacina. Os dois participantes com eventos adversos graves que se acredita estarem relacionados com a vacina são descritos a seguir. (7)

Um apresentou náuseas graves, vômitos e outros sintomas que foram confirmados como estando relacionados à vacinação; o paciente foi hospitalizado e se recuperou. Um segundo paciente foi relatado como tendo “fraqueza no membro superior direito” e que estava incapacitado de falar claramente; esse paciente foi diagnosticado como tendo “síndrome de desmielinização inflamatória, esclerose múltipla (excluída após investigação adicional), síndrome clínica isolada e encefalomielite disseminada aguda” pelo hospital. Não foi possível determinar se esse caso estava relacionado à vacinação.

### **Eventos adversos de interesse especial**

De acordo com a orientação da Brighton Collaboration de março de 2020, (11) as reações adversas que afetam o sistema nervoso foram pré-especificadas como eventos adversos de interesse especial (EAIEs). Nos grupos placebo e vacina COVID-19 BIBP, 3,71% e 3,81% dos participantes tiveram um EA do sistema nervoso. (8) A gravidade da maioria dos eventos adversos não solicitados relacionados às vacinas foi de grau 1. Dor de cabeça foi comum, principalmente em grau 1. Não houve diferença na incidência de eventos adversos neurológicos não solicitados quando estratificados por adultos mais jovens e mais idosos (dados não mostrados). Houve dois casos de paralisia de Bell no estudo, um no grupo placebo e um no grupo da vacina COVID-19 BIBP. (4)

**Tabela 6. Ocorrência de eventos adversos não solicitados de interesse especial (sintomas neurológicos) nos 28 dias após a vacinação (estudo COVIV-02 fase 3) (8)**

Eventos adversos	Placebo (N=14.606)			Vacina COVID-19 BIBP (N=14.634)		
	Número de ocorrências	Número de participantes	Incidência (%)	Número de ocorrências	Número de participantes	Incidência (%)
<b>Sintomas neurológicos</b>	599	542	3,71	618	558	3,81
Cefaleia	291	278	1,9	279	268	1,83
Tontura	146	137	0,94	151	142	0,97
Letargia	78	77	0,53	99	93	0,64
Hipoestesia	20	19	0,13	25	25	0,17
Perda do paladar	20	18	0,12	17	17	0,12
Perda do olfato	10	10	0,07	15	13	0,09
Sonolência	7	7	0,05	6	6	0,04
Parestesias	7	7	0,05	5	5	0,03
Hipersonia	4	4	0,03	3	3	0,02
Disgeusia	4	4	0,03	4	4	0,03
Parageusia	5	5	0,03	2	2	0,01
Tremores	1	1	0,01	3	3	0,02
Insônia	0	0	0	3	3	0,02
Desconforto na cabeça	2	2	0,01	0	0	0

Até o momento, um evento trombótico foi identificado entre os 29.240 indivíduos no estudo clínico de fase 3; a pessoa fazia parte do grupo da vacina COVID-19 BIBP. (2) O paciente era do sexo masculino, tinha 50 anos e recebeu uma dose da vacina COVID-19 BIBP. O prontuário médico mostrou que o paciente sofrera de hepatite C dez anos antes e havia recebido um esquema completo de tratamento para hepatite C. Os detalhes fornecidos pelos investigadores mostram que o paciente tivera história de coágulos sanguíneos antes da vacinação. Inicialmente essa informação não foi fornecida. O medicamento que ele estava tomando era aspirina em baixas doses. Palpitações leves (grau 2) ocorreram dois dias após a vacinação e não foram tratados; sete dias após a vacinação, o paciente teve dor abdominal e foi examinado por exame de ultrassom Doppler. Foi diagnosticado trombo, embora não tenham sido fornecidos os detalhes sobre quais vasos foram acometidos e a contagem de plaquetas. Os investigadores classificaram o evento como grau 1 e não relacionado à vacina. Esse participante não recebeu a segunda dose.

## Considerações especiais

### *Gravidez e lactação*

Os dados disponíveis sobre a vacina COVID-19-BIBP em gestantes são insuficientes para avaliar a eficácia da vacina ou os riscos associados à vacina na gravidez. Com base nos dados fornecidos até o momento, nenhuma gravidez foi relatada durante o lançamento pós-autorização da vacina COVID-19 BIBP. Em estudos clínicos de fase 3, oito gravidezes foram relatadas no grupo placebo e cinco no grupo da vacina COVID-19 BIBP, todas as quais ocorreram após a vacinação. (10) Não houve vacinação inadvertida durante gravidez. As gestações e os desfechos do parto serão monitorados durante os estudos existentes. Nenhum estudo específico em gestantes está planejado atualmente.

### *População pediátrica*

Ainda não estão disponíveis resultados em indivíduos com menos de 18 anos de idade. Os dados de segurança e a imunogenicidade de um cronograma de três doses, nos dias 0/28/56, de 2 µg, 4 µg e 8 µg por dose, estarão disponíveis.

veis por meio do COVIV-01 (Tabela 2). O número de participantes em cada faixa etária (13 a 17, 6 a 12 e 3 a 5 anos de idade) foi de 96 na fase 1 e 240 na fase 2.

### Imunossupressão

O uso combinado com medicamentos imunossupressores, como imunossupressores, quimioterápicos, antimetabólicos, alquilantes, citotóxicos e corticosteroides, pode reduzir a resposta imune a esse produto.

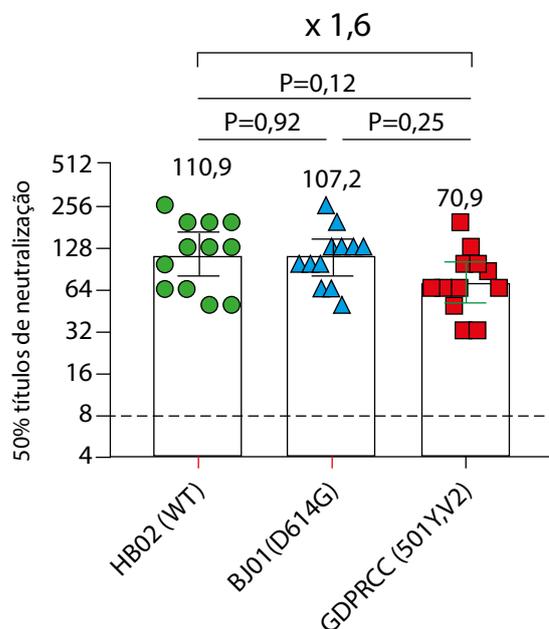
### Segurança relacionada às interações da vacina

Está em andamento um estudo de imunogenicidade e segurança de fase 4 sobre a coadministração da vacina COVID-19 BIBP com a vacina pneumocócica polissacarídica 23-valente (PPV23) ou a vacina quadrivalente inativada contra gripe (IIV4). Os resultados são esperados em breve.

### Variantes emergentes e preocupantes do vírus

Ainda não estão disponíveis as estimativas de proteção clínica contra variantes preocupantes (VOC) referentes à vacina COVID-19 BIBP. Um preprint recente avaliou a neutralização de 12 amostras de soro do estudo COVIV-02 de fase 3, coletadas 28 dias após a segunda dose da vacina, contra a cepa parental HB02 e SARS-CoV-2 VOC 501Y.V2 da vacina COVID-19 BIBP. (12) O soro foi proveniente de participantes com uma variedade de títulos de neutralização. A neutralização de cepas vivas GDPCC (501Y.V2) do SARS-CoV-2 foi medida pelo estudo do efeito microcitopatogênico. Todas as 12 amostras de soro dos que receberam a vacina COVID-19 BIBP foram capazes de neutralizar o 501Y.V2, embora o GMT tenha sido 1,6 vezes menor do que contra HB02, 110,9 (IC de 95%, 76,7%-160,2%) contra HB02 e 70,9 (IC de 95% , 50,8%-98,8%) contra 501Y.V2 (Figura 2).

**Figura 2. Títulos de neutralização de 12 antissoros de indivíduos que receberam a vacina COVID-19 BIBP contra o SARS-CoV-2 canônico e suas variantes, D614G e 501Y.V2. Coletado de (12).**



### Doses de reforço

Os resultados da eficácia da vacina são baseados em acompanhamento médio de 112 dias após a primeira dose. As doses de reforço ainda não foram incluídas em nenhum estudo clínico, embora o BIBP esteja em discussões com os investigadores do estudo de fase 3 sobre a viabilidade e os planos de implementação do acréscimo de uma dose de reforço ao estudo existente. Ainda não foi tomada nenhuma decisão sobre a necessidade de uma dose de reforço. (13)

O BIBP está patrocinando um estudo clínico de fase 4 na China para avaliar a segurança, a imunogenicidade e a persistência imunológica entre pessoas com idade  $\geq 3$  anos. Os cronogramas avaliados serão o cronograma dos dias 0, 21, 42; dos dias 0, 21, 111; e dos dias 0, 21, 171. O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética e será implementado em maio de 2021. (13)

## Experiência pós-licenciamento

Mais de 65 milhões de doses da vacina COVID-19 BIBP têm sido usadas em programas de emergência. (9) A segurança pós-licenciamento, avaliada por meio de vigilância passiva de rotina, está disponível na China, embora ainda não sejam compartilhados dados de outros locais. A segurança pós-licenciamento permanece limitada e estão em andamento ou planejados tanto estudos de farmacovigilância de rotina quanto estudos suplementares de fase 4.

### Plano de gestão de riscos

Os seguintes estudos estão em andamento ou planejados como parte do programa de desenvolvimento clínico e do Plano de Gestão de Risco (13, 14):

- Acompanhamento de participantes de estudos clínicos existentes (Fase 3: 12 meses de acompanhamento).
- Eficácia da vacina no Peru e Argentina.
- Efetividade da vacina nos Emirados Árabes Unidos (entre vacinados com  $\geq 60$  anos de idade), Bahrein e Paquistão.
- Imunogenicidade pediátrica e estudo de segurança na China.
- Segurança, imunogenicidade e persistência imunológica entre pessoas com idade  $\geq 3$  anos com cronogramas de dose de reforço variáveis (reforço no dia 42, 111 ou 171).
- Estudo de coadministração de vacinas (vacina pneumocócica polissacarídica 23-valente ou vacina quadrivalente inativada contra gripe) na China.
- Coorte de monitoramento de segurança ativa ( $N > 100.000$ ) na China, incluindo monitoramento de anafilaxia, 40% adultos  $\geq 60$  anos de idade e adultos com comorbidades (6 meses de acompanhamento).
- Coorte de monitoramento de segurança ativa ( $N = 1.000$ ) na China, incluindo populações especiais, como imunocomprometidos e pacientes idosos com bronquite crônica, trombocitopenia ou lesão de órgão vital (seis meses de acompanhamento).
- Monitoramento de segurança passiva ( $N = 1.000.000$ ) na China por meio do sistema nacional EAPV da China.

Conforme listado anteriormente, o BIBP desenvolveu um protocolo para realização de estudos de segurança ativa em 100.000 vacinados de 6 a 19 províncias da China. Está planejado que pelo menos 40% dos participantes serão adultos com mais de 60 anos de idade e 5% terão comorbidades, incluindo doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC), diabetes, doença neurológica crônica e distúrbios cardiovasculares. Um segundo estudo de vigilância de segurança ativa pós-licenciamento com 1.000 participantes também incluirá pessoas com comorbidades e grupos especiais, como pessoas com imunodeficiência ou doenças imunossupressoras (síndrome da imunodeficiência adquirida – aids), tumor maligno, síndrome nefrótica e pacientes idosos com bronquite crônica, trombocitopenia ou danos a órgãos vitais. Será monitorada a ocorrência de indicadores laboratoriais anormais, como contagem de plaquetas. Espera-se que sejam fornecidos dados relevantes desses estudos de segurança pós-licenciamento até o final de 2021.

### Monitoramento de segurança pós-licenciamento

Foram gerados dados de segurança de pessoas vacinadas na China com a vacina COVID-19 BIBP por meio de monitoramento do uso pós-autorização pelo sistema de monitoramento passivo de EAPV do CDC da China. Foi fornecido um relatório de segurança pós-licenciamento com base em dados de 30 de dezembro de 2020. (10) Aproximadamente 5,9 milhões de pessoas na China foram vacinadas com a vacina BIBP COVID-19; o número de eventos adversos notificados foi de 1.453, incluindo 1.120 reações gerais (reatogenicidade esperada) e 333 outras reações adversas. A incidência total de eventos adversos foi de 24,6 por 100.000 doses, com 19 reações gerais por 100.000 doses e 5,6 outras reações adversas por 100.000 doses. Não foi fornecida a estratificação completa por gravidade.

Incluídas nas 1.120 reações adversas gerais notificadas estavam 108 reações locais e 1.051 reações sistêmicas. Entre as reações locais, houve 39 notificações de endurecimento no local da injeção, das quais 26 foram leves ( $\leq 2,5$  cm), 11 moderadas (2,6-5,0 cm) e 2 graves ( $> 5,0$  cm). Foi relatado um total de 69 casos de vermelhidão e inchaço no local da injeção, dos quais 38 foram leves ( $\leq 2,5$  cm), 25 moderados (2,6-5,0 cm) e 6 graves ( $> 5,0$  cm). Entre as reações sistêmicas, houve 292 notificações de febre, das quais 78 foram leves ( $37,1^{\circ}\text{C}$ - $37,5^{\circ}\text{C}$ ), 128 moderadas ( $37,6^{\circ}\text{C}$ - $38,5^{\circ}\text{C}$ ) e 86 graves ( $\geq 38,6^{\circ}\text{C}$ ). Todos os EAs acima foram resolvidos ou melhorados.

A maioria das 333 notificações de outras reações adversas após a vacina COVID-19 BIBP foram reações locais, como erupção cutânea alérgica (2,9%), erupção cutânea maculopapular (0,2%) e urticária (0,6%). Onze casos de paralisia facial foram relatados, todos avaliados como relacionados à vacinação. Dos 11, 8 melhoraram e 3 estão em tratamento. Ocorreram 26 eventos coincidentes após a injeção da vacina COVID-19 BIBP, resultando em uma taxa de incidência de 0,44 por 100.000 doses, principalmente causadas por várias infecções, como infecção do trato respiratório superior, gastroenterite aguda e diarreia.

Foi fornecido um resumo atualizado sobre a segurança da vacina COVID-19 BIBP em idosos por meio do uso programático. (14) Com base em 1,1 milhão de doses da vacina COVID-19 BIBP administradas a pessoas com 60 anos de idade ou mais na China, foram relatados EAPVs em 79 indivíduos, com 45 reações adversas consideradas relacionadas à vacinação. Os relatos mais comuns foram tonturas ( $n = 23$ ), dor de cabeça ( $n = 9$ ), fadiga ( $n = 9$ ), náuseas ( $n = 7$ ), febre ( $n = 6$ ), vômitos ( $n = 6$ ), dermatite alérgica ( $n = 6$ ).

Ainda não está disponível um relatório formal abrangente dos dados de segurança pós-licenciamento da China, nem os dados de segurança pós-licenciamento de fora da China.

#### **Efetividade da vacina:**

As avaliações de efetividade da vacina são limitadas. Foi compartilhado um relatório resumido preliminar, de alto nível e não publicado, de um estudo de efetividade da vacina no contexto da implementação de rotina no Bahrein. (15) O estudo usou um desenho com teste negativo e bancos de dados nacionais de vigilância e vacinação. A efetividade da vacina foi alta, incluindo em todas as faixas etárias e sexo. Detalhes metodológicos adicionais serão importantes para avaliar e interpretar adequadamente a efetividade da vacina.

#### **Referências**

1. Organização Mundial da Saúde. Esboço do panorama das vacinas candidatas contra a COVID-19. Genebra, Suíça 2021 (<https://www.who.int/publications/m/item/draft-landscape-of-covid-19-candidate-vaccines>, acessado em 26 de fevereiro).
2. Beijing Institute of Biological Products. Responses to the SAGE Working Group on COVID-19 Vaccines. Enviado em 20 de abril de 2021.
3. Beijing Institute of Biological Products. Common Technical Document submitted to WHO Emergency Use Listing. 2021.
4. Beijing Institute of Biological Products. Responses to the SAGE Working Group on COVID-19 Vaccines. Enviado em 4 de março de 2021.
5. Wang H, Zhang Y, Huang B, Deng W, Quan Y, Want W, et al. . Development of an Inactivated Vaccine Candidate, BBIBP-CorV, with Potent Protection against SARSCoV-2. Cell. 2020;182:713-21. doi: <https://doi.org/10.1016/j.cell.2020.06.008>.
6. Xia S, Zhang Y, Wang Y, Wang H, Yang Y, Gao GF, et al. Safety and immunogenicity of an inactivated SARS-CoV-2 vaccine, BBIBP-CorV: a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 1/2 trial. Lancet Infect Dis. 2021;21:39-51. doi: [10.1016/S1473-3099\(20\)30831-8](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(20)30831-8).
7. Sinopharm/CNBG. Interim Summary Report of International Multicenter, Randomized, Double Blind, Placebo Parallel-Controlled Phase III Clinical Trial to Evaluate the Vaccine efficacy, Safety and Immunogenicity of SARS-CoV-2 Vaccine (Vero Cell), Inactivated in Healthy Population Aged 18 years old and above. 2021

8. Beijing Institute of Biological Products. Responses to the SAGE Working Group on COVID-19 Vaccines. Enviado em 26 de março de 2021.
9. China National Biotech Group Company Limited, Beijing Institute of Biological Products. COVID-19 Vaccine (Vero cell), Inactivated. In: Proceedings. WHO SAGE Meeting 29 April 2021.
10. Beijing Institute of Biological Products. Responses to the SAGE Working Group on COVID-19 Vaccines. Enviado em 28 de março de 2021.
11. Law B, Sturkenboom M. D2.3 Priority list of adverse events of special interest: COVID-19. In: Safety Platform for Emergency vACCines. 2020 ([https://brightoncollaboration.us/wp-content/uploads/2020/06/SPEAC\\_D2.3\\_V2.0\\_COVID-19\\_20200525\\_public.pdf](https://brightoncollaboration.us/wp-content/uploads/2020/06/SPEAC_D2.3_V2.0_COVID-19_20200525_public.pdf)).
12. Huang B, Dai L, Wang H, Hu Z, Yang X, Tan W, Gao GF. Neutralization of SARS-CoV-2 VOC 501Y.V2 by human antisera elicited by both inactivated BBIBP-CorV and recombinant dimeric RBD ZF2001 vaccines. bioRxiv. 2021. doi: <https://doi.org/10.1101/2021.02.01.429069>.
13. Beijing Institute of Biological Products. Responses to the SAGE Working Group on COVID-19 Vaccines. Enviado em 28 de abril de 2021.
14. Beijing Institute of Biological Products. Responses to the SAGE Working Group on COVID-19 Vaccines. Enviado em 24 de abril de 2021.
15. AlMahmeed H, Al-Malki HF. Post roll out COVID 19 Sinopharm vaccine effectiveness evaluation. 2021.

Apêndice 1. Número de participantes que receberam a última dose da vacina COVID-19 BIBP e foram incluídos nas análises de segurança, imunogenicidade e eficácia.

**Tabela A1. Número de participantes dos estudos que receberam ao menos uma dose da vacina COVID-19 BIBP e foram incluídos no banco de dados de segurança clínica analisados pelo SAGE**

Faixa etária	Estudo	Número dos que receberam a dose autorizada de 4 µg	Número dos que receberam dose/cronograma alternativo
18-59 anos	COVIV-01 fase 1	24	48
	COVIV-01 fase 2	228	288
	COVIV-02	14 338	N/A
	COVIV-05	1199	N/A
	<b>Total</b>	<b>15.789</b>	<b>336</b>
≥ 60 anos	COVIV-01 fase 1	24	48
	COVIV-01 fase 2	60	120
	COVIV-02	294	N/A
	<b>Total</b>	<b>378</b>	<b>168</b>

**Tabela A2. Número de participantes dos estudos que receberam ao menos uma dose da vacina COVID-19 BIBP e foram incluídos no banco de dados de imunogenicidade clínica analisados pelo SAGE**

Faixa etária	Estudo	Número dos que receberam a dose autorizada de 4 µg	Número dos que receberam dose/cronograma alternativo
18-59 anos	COVIV-01 fase 1	24	48
	COVIV-01 fase 2	228	287
	COVIV-02	834	N/A
	COVIV-05	1.181	N/A
	<b>Total</b>	<b>2.267</b>	<b>335</b>
≥ 60 anos	COVIV-01 fase 1	24	48
	COVIV-01 fase 2	59	116
	COVIV-02	42	N/A
	<b>Total</b>	<b>125</b>	<b>164</b>

**Tabela A3. Número de participantes dos estudos que receberam ao menos uma dose da vacina COVID-19 BIBP e foram incluídos no banco de dados de eficácia clínica analisados pelo SAGE**

Faixa etária	Estudo	Número dos que receberam a dose autorizada de 4 µg	Número dos que receberam dose/cronograma alternativo
18-59 anos	COVIV-02	13.556	N/A
≥ 60 anos	COVIV-02	209	N/A

## Apêndice 2. Definição de caso primário confirmado de COVID-19

Os critérios da definição de caso primário variam com base na presença ou não de história epidemiológica (definido a seguir).

### História epidemiológica

- a) Residência ou permanência de longo prazo em área epidêmica por mais de sete dias é considerada como tendo história epidemiológica.
- b) Ou qualquer indivíduo que tenha história de viagem ou residência em comunidade na qual apareceu um caso nos 14 dias antes do início dos sintomas.
- c) Ou qualquer indivíduo que teve contato com pessoas infectadas pelo SARS-CoV-2 ou com pessoas infectadas assintomáticas nos 14 dias antes do início dos sintomas.
- d) Ou qualquer indivíduo de comunidades com clusters de casos (dois ou mais casos de febre e/ou sintomas respiratórios desenvolvidos em área pequena, como lar, escritório, escola etc., nas últimas duas semanas).

**Presença de história epidemiológica:** de modo geral, um caso confirmado exige dois ou mais “sintomas A”, ou um ou mais “sintomas B”, ou achados de exame de imagem de COVID-19 e infecção por SARS-CoV-2 confirmada por PCR.

**Sem presença de história epidemiológica:** dois ou mais sintomas A ou um ou mais sintomas B e IgM contra SARS-CoV-2 detectável, ou com dois ou mais sintomas A e um ou mais sintomas B, ou com achados de exame de imagem de COVID-19 ou infecção por SARS-CoV-2 confirmada por PCR.

### Sintomas clínicos

- Sintomas A (mínimo dois dias): febre (temperatura axilar  $\geq 37,5^{\circ}\text{C}$ ); calafrios; dor de garganta; fadiga; congestão ou corrimento nasal; dores no corpo, dores musculares; dor de cabeça; náusea ou vômito; diarreia.
- Sintomas B: tosse (há pelo menos dois dias); distúrbios do paladar ou do olfato (por pelo menos dois dias); falta de ar ou dificuldade para respirar.

© Organização Pan-Americana da Saúde 2021.

Alguns direitos reservados. Esta obra está disponível sob a licença [CC BY-NC-SA 3.0 IGO](https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/3.0/).

Número de referência: OPAS-W/BRA/PHE/COVID-19/21-0039