



Ministério da Saúde

FIOCRUZ
Fundação Oswaldo Cruz



Eliane Matos dos Santos

Imunogenicidade e reatogenicidade de uma vacina combinada para sarampo e rubéola: estudo randomizado com finalidade regulatória

Rio de Janeiro

2020

Eliane Matos dos Santos

Imunogenicidade e reatogenicidade de uma vacina combinada para sarampo e rubéola: estudo randomizado com finalidade regulatória

Tese apresentada ao Programa de Pós-graduação em Epidemiologia em Saúde Pública da Escola Nacional de Saúde Pública Sergio Arouca, na Fundação Oswaldo Cruz, como requisito parcial para obtenção do título de Doutora em Ciências. Área de concentração: Epidemiologia Geral.

Orientador(a): Prof. Dr. Luiz Antônio Bastos Camacho

Rio de Janeiro

2020

Título do trabalho em inglês: Immunogenicity and reactogenicity of a combined measles and rubella vaccine: a randomized study for regulatory purposes

Catálogo na fonte
Fundação Oswaldo Cruz
Instituto de Comunicação e Informação Científica e Tecnológica em Saúde
Biblioteca de Saúde Pública

S237i Santos, Eliane Matos dos.
Imunogenicidade e reatogenicidade de uma vacina combinada para sarampo e rubéola: estudo randomizado com finalidade regulatória / Eliane Matos dos Santos. — 2020.
158 f. : il. color. ; tab.

Orientador: Luiz Antônio Bastos Camacho.
Tese (doutorado) – Fundação Oswaldo Cruz, Escola Nacional de Saúde Pública Sergio Arouca, Rio de Janeiro, 2020.

1. Vacinas Combinadas. 2. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. 3. Organização Mundial da Saúde. 4. Vacina contra Sarampo-Caxumba-Rubéola. 5. Imunogenicidade da Vacina. 6. Imunização. I. Título.

CDD – 23.ed. – 615.372

Eliane Matos dos Santos

Imunogenicidade e reatogenicidade de uma vacina combinada para sarampo e rubéola: estudo randomizado com finalidade regulatória

Tese apresentada ao Programa de Pós-graduação em Epidemiologia em Saúde Pública da Escola Nacional de Saúde Pública Sergio Arouca, na Fundação Oswaldo Cruz, como requisito parcial para obtenção do título de Doutora em Ciências. Área de concentração: Epidemiologia Geral.

Aprovada em: 16 dezembro de 2020

Banca Examinadora

Prof^a. Dra. Gloria Regina da Silva e Sá
Universidade Federal do Estado do Rio de Janeiro

Prof. Dr. Expedito José de Albuquerque Luna
Universidade de São Paulo

Prof^a. Dra. Solange Artimos de Oliveira
Universidade Federal Fluminense

Prof. Dr. Sergio de Andrade Nishioka
Universidade Federal de Uberlândia

Prof. Dr. Luiz Antonio Bastos Camacho (Orientador)
Escola Nacional de Saúde Pública Sérgio Arouca

Rio de Janeiro

2020

Dedico esta tese aos meus filhos, Tomaz e Ester. Luzes na minha vida.

AGRADECIMENTOS

Aos meus pais, Maria Lucia e Josemar, pelo exemplo de perseverança, ética, e por terem renunciado a sonhos e prazeres, para educar as três filhas.

Aos meus filhos, Tomaz e Ester, sei que estive ausente em alguns momentos, mas espero que tenha ficado o exemplo, quando eu dizia: estou indo para a minha escola.

Ao meu companheiro Roberto Calado da Silva, pelo incentivo de todo dia, pelo ombro, pelos ouvidos, por acreditar em mim, e me estimular a voar. Por ter sido pai e mãe na reta final, ainda mais com a Covid-19.

Às minhas irmãs Cristina e Lucia Maria. Apesar da Lu não estar mais aqui, é a minha referência de determinação, dedicação e compreensão.

Ao meu orientador, do mestrado, do doutorado, da vida acadêmica, Prof Dr Luiz Antonio Bastos Camacho. Meu exemplo de respeito ao próximo, e escuta atenta e gentil. Apesar de toda a sua inteligência, experiência e conhecimento científico, suas correções na tese eram introduzidas com “sugiro”, “o que acha”.

Aos meus professores da Escola Nacional de Saúde Pública Sergio Arouca, a minha eterna admiração. Eu fiz mestrado e doutorado numa escola de saúde pública de excelência, sem custo, onde fui estimulada a pensar, criticar e propor soluções para a saúde pública.

A Bio-Manguinhos, à minha coordenadora na Assessoria Clínica (Asclin) de Bio-Manguinhos, Dra Maria de Lourdes de Sousa Maia, aos meus colegas da Asclin, pelo incentivo, ajuda, apoio, estímulo durante todo o tempo do doutorado.

Ao diretor de Bio-Manguinhos, Dr Mauricio Zuma, e ao ex diretor, Dr Artur Couto, por entenderem que o estudo e a especialização do colaborador trarão retorno para a nossa unidade da Fiocruz.

Aos amigos que perguntavam: e a sua tese? É sobre o que mesmo?

Eu teria coragem de deixar os doentes morrerem ... se você me disser como prevenir que outras pessoas adoçam.

Mahatma Gandhi
(ANDRUS, 2017)

RESUMO

Considerando a reintrodução do vírus do sarampo no Brasil, e a possibilidade, mesmo que remota, de reintrodução do vírus da rubéola, com necessidade de campanhas de vacinação em massa; e o plano da Organização Mundial da Saúde (OMS) de eliminação destas doenças do mundo, Bio-Manguinhos iniciou o desenvolvimento da sua vacina dupla viral (BIOMR). A vacina BIOMR terá menor custo em relação à vacina tríplice viral, em função da ausência do componente caxumba na vacina, doença de menor impacto na saúde pública mundial, quando comparada ao sarampo e à rubéola. Assim, espera-se uma maior garantia da sustentabilidade de fornecimento de imunógeno para o controle dessas duas doenças no Brasil e no mundo. A tese tem por finalidade a avaliação do aprimoramento no processo de produção e apresentação de evidências de imunogenicidade e segurança da vacina combinada para sarampo e rubéola de Bio-Manguinhos, com as exigências regulatórias da Anvisa e de pré-qualificação pela OMS. Para atingir os objetivos desta tese, foram realizadas algumas etapas de pesquisa com a intenção de identificação, caracterização e compreensão do processo de registro de vacinas pela Anvisa, e pré-qualificação pela OMS. Na primeira etapa desta pesquisa, foi utilizada a pesquisa bibliográfica, de forma a possibilitar um embasamento teórico acerca do tema trabalhado. Na segunda etapa desta pesquisa, foram apresentadas as propostas para a experimentação clínica feitas pela Anvisa e OMS, para a vacina dupla viral de Bio-Manguinhos, e os estudos realizados. Foram realizados dois ensaios clínicos com a vacina dupla viral, fase I e fase II/III, após discussão do plano de desenvolvimento clínico com a Anvisa e a OMS. Os resultados dos estudos evidenciaram que a vacina BIOMR é segura e eficaz. A conclusão é que existe necessidade de aprimoramento no alinhamento das agências regulatórias, da OMS e dos produtores de vacinas, em relação ao planejamento de ensaios clínicos, para vacinas consideradas prioritárias pela OMS, principalmente as resultantes de combinações de vacinas já registradas.

Palavras-chave: vacinas combinadas; Agência Nacional de Vigilância Sanitária; Organização Mundial da Saúde (OMS); sarampo; rubéola

ABSTRACT

Considering the reintroduction of the measles virus in Brazil, and the possibility, even if remote, of reintroducing the rubella virus, with the need for mass vaccination campaigns; and the WHO plan to eliminate these diseases from the world by WHO, Bio-Manguinhos started the development of its measles and rubella vaccine (BIOMR). The BIOMR vaccine will have a lower cost compared to the measles, mumps and rubella vaccine (BIOTVV), due to the absence of the mumps component in the vaccine, a disease with less impact on public health worldwide, when compared to measles and rubella. Thus, it is expected a greater guarantee of the sustainability of the supply of immunogen for the control of these two diseases in Brazil and worldwide. The thesis aims to evaluate the improvement in the production process and presentation of evidence of immunogenicity and safety of the combined measles and rubella vaccine from Bio-Manguinhos, with the regulatory requirements of Anvisa and prequalification by WHO. To achieve the objectives of this thesis, some research steps were carried out with the intention of identifying, characterizing and understanding the vaccine registration process by Anvisa, and pre-qualification by WHO. In the first stage of this research, bibliographic research was used, in order to provide a theoretical basis on the topic worked. In the second stage of this research, proposals for clinical experimentation made by Anvisa and WHO, for the Bio-Manguinhos BIOMR vaccine, and the studies carried out were presented. Two clinical trials were carried out with the BIOMR vaccine, phase I and phase II / III, after discussing the clinical development plan with Anvisa and WHO. The results of the studies showed that the BIOMR vaccine is safe and effective. The conclusion is that there is a need for improvement in the alignment of regulatory agencies, WHO and vaccine producers, in relation to the planning of clinical trials, for vaccines considered priority by WHO, especially those resulting from vaccine combinations already registered.

Keywords: combined vaccines; National Health Surveillance Agency; World Health Organization; measles; rubella

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	11
2	O SARAMPO	12
2.1	EPIDEMIOLOGIA.....	12
2.2	DIAGNÓSTICO.....	13
2.3	TRATAMENTO.....	14
2.4	PREVENÇÃO.....	14
2.5	DURAÇÃO DA IMUNIDADE / PERSISTÊNCIA DE ANTICORPOS / FALHA VACINAL.....	20
3	A RUBÉOLA	21
3.1	EPIDEMIOLOGIA.....	21
3.2	DIAGNÓSTICO.....	21
3.3	TRATAMENTO.....	22
3.4	PREVENÇÃO.....	22
3.5	VACINAS DISPONÍVEIS PARA SARAMPO E RUBÉOLA.....	22
3.5.1	Os esquemas de imunização para sarampo e rubéola	23
3.6	CONTROLE DO SARAMPO E DA RUBÉOLA NO BRASIL E NO MUNDO.....	26
3.6.1	A Iniciativa Global do Sarampo e da Rubéola	29
3.7	A VACINA PARA SARAMPO, CAXUMBA E RUBÉOLA DE BIO- MANGUINHOS/FIOCRUZ.....	29
3.8	EXIGÊNCIAS REGULATÓRIAS PARA REGISTRO DE VACINA PELA ANVISA.....	31
3.9	AVALIAÇÃO CLÍNICA: EXPECTATIVAS REGULATÓRIAS DA OMS.....	33
3.10	FASES DOS ESTUDOS CLÍNICOS.....	34
3.11	DESENVOLVIMENTO DA VACINA DUPLA VIRAL.....	35
3.12	O FORNECIMENTO DE VACINAS PARA PAÍSES EM DESENVOLVIMENTO.....	35
4	PROPOSTA DA TESE	38
5	OBJETIVOS	39
5.1	OBJETIVO GERAL.....	39
5.2	OBJETIVOS ESPECÍFICOS.....	39
6	MÉTODOS	40
6.1	ETAPAS DA PESQUISA.....	40
6.2	PLANEJAMENTO DO DESENVOLVIMENTO CLÍNICO DA VACINA DUPLA VIRAL, PARA SARAMPO E RUBÉOLA, DE BIO- MANGUINHOS.....	40
6.3	FASE I: ESTUDO DE SEGURANÇA E IMUNOGENICIDADE, DE VACINA DUPLA VIRAL (MR) PARA SARAMPO E RUBÉOLA EM ADULTOS JOVENS.....	44
6.3.1	Objetivos	44
6.3.2	Delineamento do estudo	44
6.3.3	População de estudo	44
6.3.4	Vacina a ser utilizada	47
6.3.5	Desfechos de interesse	48
6.3.6	Amostragem	51
6.3.7	Análise interina	51

6.3.8	Plano de análise de dados.....	51
6.4	ENSAIO CLÍNICO DE FASE II/III PARA AVALIAÇÃO DE IMUNOGENICIDADE, REATOGENICIDADE E SEGURANÇA DA VACINA SARAMPO, RUBÉOLA, PRODUZIDA POR BIO- MANGUINHOS/FIOCRUZ (BIOMR), EM LACTENTES DE 11 MESES DE IDADE.....	52
6.4.1	Objetivos.....	52
6.4.2	Delineamento do estudo.....	63
6.4.3	Participantes de pesquisa.....	63
6.4.4	Avaliação de elegibilidade.....	63
6.4.5	Produtos em investigação.....	55
6.4.6	Formulação, embalagem e rotulagem.....	56
6.4.7	Posologia e esquema vacinal.....	58
6.4.8	Desfechos principais.....	59
6.4.9	Desfechos secundários.....	60
6.4.10	Análise de Imunogenicidade.....	60
6.4.11	Monitorização de eventos adversos.....	61
6.4.11.1	Classificação de eventos adversos.....	61
6.4.11.2	Eventos adversos solicitados.....	61
6.4.12	Cálculo do tamanho amostral.....	63
6.4.13	Randomização e Mascaramento.....	66
6.4.14	Plano de análise de dados	67
7	RESULTADOS.....	69
7.1	ESTUDO DE FASE I DA VACINA DUPLA VIRAL.....	69
7.2	ENSAIO CLÍNICO DE FASE II/III PARA AVALIAÇÃO DE IMUNOGENICIDADE, REATOGENICIDADE E SEGURANÇA DA VACINA COMBINADA DE SARAMPO E RUBÉOLA (BIOMR) EM LACTENTES DE 11 MESES DE IDADE.....	78
8	DISCUSSÃO.....	91
9	CONCLUSÃO.....	96
	REFERÊNCIAS.....	98
	ANEXO 1 - PARECER DO COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA DA SECRETARIA MUNICIPAL DE SAÚDE DO RIO DE JANEIRO.....	106
	ANEXO 2 - DIÁRIO DE EVENTOS ADVERSOS.....	114
	ANEXO 3- PARECER DO COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA DA LIGA NORTE RIOGRANDENSE CONTRA O CÂNCER.....	130
	ANEXO 4 - PARECER DO COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA DO INSTITUTO DE PESQUISA EVANDRO CHAGAS – IPEC/FIOCRUZ.....	135
	ANEXO 5 - TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO – ESTUDO FASE I, DE SEGURANÇA E IMUNOGENICIDADE DE VACINA DUPLA VIRAL (MR) PARA SARAMPO E RUBÉOLA EM ADULTOS JOVENS.....	138
	ANEXO 6- TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO DO ENSAIO CLÍNICO DE FASE II/III PARA AVALIAÇÃO DE IMUNOGENICIDADE, REATOGENICIDADE	

E SEGURANÇA DA VACINA SARAMPO, RUBÉOLA, PRODUZIDA POR BIO-MANGUINHOS/FIOCRUZ (BIOMR), EM LACTENTES DE 11 MESES	150
ANEXO 7 - ANUÊNCIA DA ANVISA DA FASE I.....	157
ANEXO 8 - ANUÊNCIA ANVISA DA FASE II/III	158

1 INTRODUÇÃO

A vacinação é uma das maiores intervenções em saúde pública, pelo custo, efetividade, segurança e eficácia. Poucas outras estratégias conseguem efeito positivo a longo prazo, como a vacinação (KOHL *et al.*, 2005). Com exceção de água potável, nenhuma outra intervenção, nem mesmo antibióticos, teve um efeito tão importante na redução da mortalidade e crescimento populacional quanto à vacinação (PLOTKIN *et al.*, 2018).

Doenças globais, como a varíola, foram erradicadas, e a poliomielite pode ser a próxima. As doenças infantis, como sarampo, caxumba e coqueluche, diminuíram substancialmente com as práticas modernas de vacinação. No entanto, uma em cada cinco crianças em todo o mundo não está totalmente protegida, resultando em 1,5 milhão de mortes infantis anualmente por doenças evitáveis pela vacinação, incluindo diarreia e pneumonia, o que equivale a uma morte a cada 20 segundos. Dez países altamente populosos, com sistemas de imunização abaixo do ideal, representam mais de 70% das crianças não vacinadas em todo o mundo (Fundação Bill e Melinda Gates, 2020). No entanto, apesar do enorme progresso, muitas pessoas ao redor do mundo - incluindo quase 20 milhões de bebês a cada ano - têm acesso insuficiente às vacinas. Em alguns países, o progresso estagnou ou mesmo foi revertido, e há um risco real de que a complacência prejudique as realizações anteriores (OMS, 2020a).

A cobertura global da vacinação contra muitas doenças infecciosas importantes da infância aumentou desde a criação do Programa Expandido de Imunização da OMS, em 1974, e da Aliança Global para Vacinação e Imunização em 2000 (GREENWOOD, 2014). Em 2018, a OMS publicou uma lista de vacinas prioritárias para pré-qualificação, até 2020, na qual estava a vacina para sarampo e rubéola (OMS, 2018).

2 O SARAMPO

O sarampo é uma doença viral, infecciosa, aguda, potencialmente grave, transmissível, extremamente contagiosa. A viremia provoca uma vasculite generalizada, responsável pelo aparecimento das diversas manifestações clínicas. O agente etiológico é um vírus pertencente ao gênero *Morbillivirus*, família *Paramyxoviridae*. A transmissão ocorre de forma direta, por meio de secreções nasofaríngeas expelidas ao tossir, espirrar, falar ou respirar, daí a elevada contagiosidade da doença. Também tem sido descrito o contágio por dispersão de aerossóis com partículas virais no ar, em ambientes fechados, como escolas, creches e clínicas. O período de incubação pode variar entre 7 e 21 dias, desde a data da exposição até o aparecimento do exantema. O período de transmissibilidade inicia-se 6 dias antes do exantema e dura até 4 dias após seu aparecimento. O período de maior transmissibilidade ocorre 2 dias antes e 2 dias após o início do exantema. O quadro clínico caracteriza-se por febre alta, acima de 38,5°C, exantema maculopapular morbiliforme de direção cefalocaudal, tosse seca (inicialmente), coriza, conjuntivite não purulenta e manchas de Koplik (pequenos pontos brancos amarelados na mucosa bucal, na altura do terceiro molar, antecedendo o exantema). Febre por mais de 3 dias, após o aparecimento do exantema, é um sinal de alerta e pode indicar o aparecimento de complicações, como infecções respiratórias, otites, doenças diarreicas e neurológicas. Na ocorrência dessas complicações, a hospitalização pode ser necessária, principalmente em crianças desnutridas e em imunocomprometidos (Ministério da Saúde, 2019a).

O sarampo, em algumas partes do mundo, ainda é uma das principais causas de morbimortalidade entre crianças menores de cinco anos de idade. A doença distribui-se facilmente em áreas com alta densidade populacional, não existindo predisposição quanto à raça, sexo e idade. A maior letalidade está associada a condições socioeconômicas desfavoráveis. As taxas de letalidade por sarampo variam de 0,1% nos países desenvolvidos, para 15% nos países menos desenvolvidos, com morte geralmente causada por pneumonia ou diarreia (Iniciativa Sarampo e Rubéola, 2020).

2. 1 EPIDEMIOLOGIA

O sarampo ocorre em todo o mundo e continua sendo uma das principais causas de mortalidade, especialmente entre crianças ≤ 5 anos de idade. Estimativas precisas da

incidência mundial são difíceis de serem obtidas, devido aos sistemas de vigilância heterogêneos e à provável subnotificação (STEIN *et al.*, 2003).

O sarampo ainda é frequente em muitos países em desenvolvimento, particularmente em partes da África e da Ásia. Mais de 140.000 pessoas morreram de sarampo em 2018. A maior parte das mortes por sarampo ocorrem em países com baixa renda per capita e deficientes infraestruturas de saúde (OMS, 2020b).

O Brasil havia recebido o certificado de eliminação do sarampo em 2016, porém, alguns novos casos importados já vinham ocorrendo periodicamente, com fonte de infecção fora do país, e propagação contida por ações de vigilância. Em 2019 o Brasil perdeu o certificado de eliminação do sarampo (Agência Brasil, 2019a).

Antes da introdução da vacina contra o sarampo, mais de dois milhões de mortes ocorriam anualmente (OMS, 2019a). A disponibilidade da vacinação contra o sarampo impactou imediatamente a incidência da doença, reduziu as taxas de mortalidade associadas e alterou a distribuição global (GREENWOOD, 2014).

O sarampo ocorre predominantemente em áreas com baixas taxas de vacinação, particularmente em locais com recursos limitados (STREBEL *et al.*, 2003). No entanto, mesmo em locais ricos em recursos, surtos de sarampo ocorreram em locais onde a cobertura vacinal diminuiu, permitindo a transmissão do vírus do sarampo importado de viajantes não vacinados e infectados (PAULES *et al.*, 2019)

2.2 DIAGNÓSTICO

A suspeita de diagnóstico clínico ocorre frente aos casos de exantema febril. O diagnóstico laboratorial pode ser realizado por sorologia ou detecção viral. A detecção de anticorpos imunoglobulinas M (IgM) específicos para sarampo no soro, e o ácido ribonucleico (RNA) do sarampo, por reação em cadeia da polimerase em tempo real (RT-PCR), em uma amostra respiratória, são os métodos mais comuns para confirmar a infecção por sarampo. Os profissionais de saúde devem obter uma amostra de soro e um esfregaço da orofaringe (ou esfregaço nasofaríngeo) de pacientes com suspeita de sarampo, no primeiro contato com eles. As amostras de urina também podem conter vírus e, quando possível, as coletas de amostras respiratórias e de urina podem aumentar a probabilidade de detecção do vírus do sarampo. A análise molecular também pode ser realizada para determinar o genótipo do vírus do sarampo. A genotipagem é usada para mapear as vias de transmissão dos vírus do sarampo. Os dados genéticos podem ajudar a vincular ou desvincular casos, e podem sugerir

uma fonte para casos importados. A genotipagem é a única maneira de distinguir entre a infecção pelo vírus do sarampo do tipo selvagem, e uma erupção cutânea causada por uma vacinação recente contra o sarampo (CDC, 2020a).

2.3 TRATAMENTO

Não existe tratamento antiviral específico para o vírus do sarampo. As complicações graves do sarampo podem ser reduzidas por meio de cuidados de suporte, que garantam uma boa nutrição, ingestão adequada de líquidos, e tratamento da desidratação com solução de reidratação oral recomendada pela OMS. Esta solução substitui fluidos e outros elementos essenciais que são perdidos por diarreia ou vômito. Os antibióticos devem ser prescritos para tratar infecções bacterianas secundárias, nos olhos e ouvidos, e pneumonia. Todas as crianças com diagnóstico de sarampo devem receber duas doses de suplementos de vitamina A, com intervalo de 24 horas. Este tratamento restaura os baixos níveis de vitamina A durante o sarampo, que ocorrem mesmo em crianças bem nutridas, e pode ajudar a prevenir lesões oculares e cegueira. Suplementos de vitamina A também mostraram reduzir o número de mortes por sarampo (OMS, 2019a).

2.4 PREVENÇÃO

A vacinação de rotina contra o sarampo para crianças, combinada com campanhas de imunização em massa em países com altas taxas de casos e letalidade, são estratégias essenciais de saúde pública para reduzir as mortes globais por sarampo. A vacina contra o sarampo está em uso há quase 60 anos. É segura, eficaz e de baixo custo. O custo estimado para imunizar uma criança contra o sarampo, é de aproximadamente um dólar americano. A vacina contra sarampo é frequentemente combinada às vacinas contra rubéola e / ou caxumba. É igualmente segura e eficaz na forma única, ou combinada. Adicionar rubéola à vacina contra o sarampo aumenta apenas ligeiramente o custo, e permite a distribuição compartilhada e os custos de administração. Em 2018, cerca de 86% das crianças do mundo receberam 1 dose da vacina contra o sarampo até um ano de idade, por meio dos serviços de saúde de rotina, contra 72% em 2000. Duas doses da vacina são recomendadas para garantir imunidade e prevenir surtos, pois cerca de 15% das crianças vacinadas não desenvolvem imunidade desde a primeira dose. Em 2018, 69% das crianças receberam a segunda dose da vacina contra o sarampo (OMS, 2019a).

O estudo de LeBaron (2007), mostrou persistência de anticorpos para sarampo, após 10 anos, em crianças vacinadas com a segunda dose de sarampo, vacina tríplice viral, aos 12

meses ou 4 a 6 anos de idade (LEBARON *et al.*, 2007). Em outro estudo, que comparou a proporção de soropositivos após uma ou duas doses da vacina para sarampo, mais de 15 anos depois da última dose, mostrou proporção de indivíduos com títulos de anticorpos significativamente maior naqueles que receberam duas vacinas contra sarampo, 77,1% versus 58,7%, $p = 0,05$ (VANDERMEULEN *et al.*, 2007).

Estima-se que em 2018, dos 19,2 milhões de lactentes não vacinados com pelo menos uma dose da vacina contra o sarampo, cerca de 6,1 milhões estavam em 3 países: Índia, Nigéria e Paquistão (OMS, 2019a).

A vacina para o sarampo existe nas seguintes apresentações: monovalente, combinada com rubéola (vacina dupla viral), e combinada com caxumba e rubéola (vacina tríplice viral) e combinada com rubéola, caxumba e varicela (vacina tetra viral) (OMS, 2014). O *Centers for Disease Control and Prevention* (CDC) recomenda que a vacina tríplice viral seja administrada entre 12 e 15 meses (primeira dose), e entre 4 e 6 anos (segunda dose) (CDC, 2020a). No Brasil, o Programa Nacional de Imunizações (PNI) preconiza a vacina tríplice viral aos 12 meses de idade (primeira dose), e a vacina tetra viral (sarampo, caxumba, rubéola e varicela) aos 15 meses (segunda dose) (Ministério da Saúde, 2020a). Este esquema vacinal está de acordo com a recomendação da OMS, que considera o risco da infecção pelo sarampo para indicar a idade da primeira dose, e o risco e a cobertura vacinal para indicar a idade da segunda dose. A administração da segunda dose da vacina para sarampo, de rotina, é baseada em considerações programáticas que alcançam maior cobertura vacinal para vacinas com o componente sarampo (MCV). A administração da primeira e da segunda doses da vacina tríplice viral nos Estados Unidos é recomendada na mesma faixa etária da vacina varicela, enquanto aqui no Brasil, a administração da segunda dose da vacina tríplice viral foi antecipada dos 4 - 6 anos de idade, em 2013, para 15 meses, com o objetivo de administrar a vacina TVV em combinação com a varicela, na vacina tetra viral, possibilitando mais vacinas, com menos injeções (REEF *et al.*, 2018; USONIS *et al.*, 1999; DE QUADROS *et al.*, 2003; OMS, 2013; OMS, 2020c). A segunda dose da vacina varicela é administrada aos 4 anos de idade pelo PNI do Brasil, na apresentação monovalente (Ministério da Saúde, 2019b).

A vacina combinada contra sarampo, rubéola e caxumba (SRC, TVV ou tríplice viral) foi inicialmente utilizada no Brasil em 1992 no Estado de São Paulo e, a partir de 1996, na rotina das salas de imunização do Brasil (Ministério da Saúde, 2003). A vacina tríplice viral utilizada pelo PNI é uma preparação mista liofilizada das cepas de vírus atenuados de sarampo (cepa Schwarz), caxumba (cepa RIT 4385, derivada da cepa *Jeryl Lynn*) e rubéola (cepa *Wistar RA 27/3*) (Bio-Manguinhos, 2009).

A eficácia desta vacina no controle do sarampo pode ser demonstrada pelo decréscimo da incidência da doença em todo o mundo e, principalmente nas Américas, a partir da implementação dos programas de vacinação para eliminação do sarampo iniciado no Brasil em 1992 (Ministério da Saúde, 2019a).

A vacina contra sarampo da cepa Schwarz é de referência internacional, com boa imunogenicidade, e baixa reatogenicidade. A soroconversão é de aproximadamente 98%, 28 dias após a vacinação em indivíduos soronegativos, acima de 15 meses de idade, com títulos médios geométricos (TMG) de 1:16, similar ao que se obtém com outras cepas. (Bula vacina Priorix®)

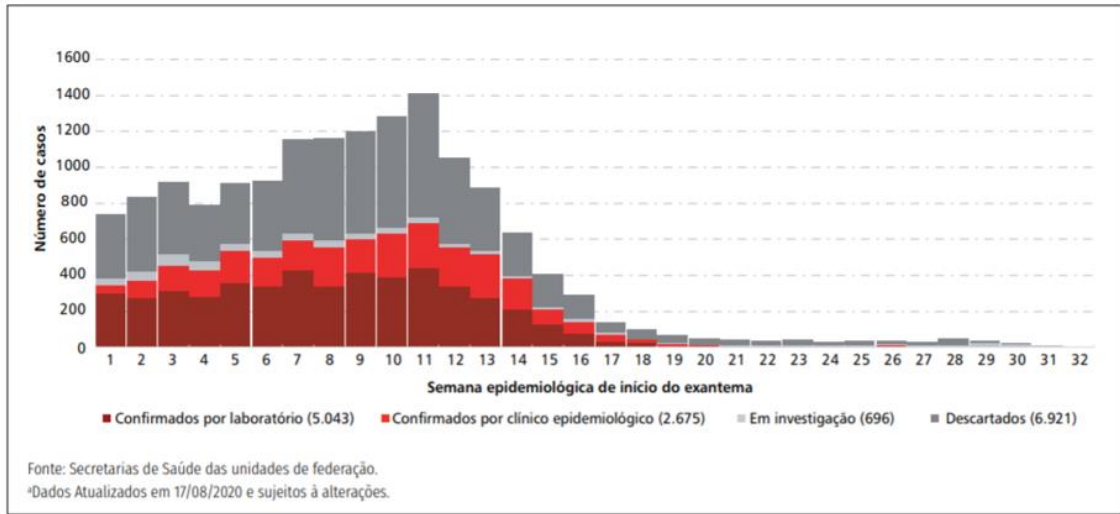
A imunidade populacional de 92% a 95% é considerada necessária para interromper a transmissão do sarampo. Apesar de existir uma vacina altamente eficaz contra o sarampo desde 1963, em 2014, estima-se que 114.900 pessoas, principalmente crianças, morreram da doença. Devido à sua natureza altamente transmissível, o sarampo afeta principalmente indivíduos não vacinados. A cobertura vacinal contra o sarampo serve como um indicador da qualidade da programas de imunização, enquanto a epidemiologia dos casos de sarampo destaca áreas geográficas específicas e populações nas quais os serviços de imunização exigem reforço adicional. (Iniciativa Sarampo e Rubéola, 2020)

Em 2016, a OMS concedeu ao Brasil o certificado de eliminação do sarampo, pois o país comprovou não registrar casos da transmissão endêmica das doenças desde 2008 e 2009 (Agência Brasil, 2016).

Para manter a eliminação do sarampo, a Organização Pan-Americana da Saúde (OPAS)/OMS, e o Comitê Internacional de Peritos (CIE) para a Eliminação do Sarampo e da Rubéola recomendaram a todos os países das Américas que fortalecessem a vigilância ativa, e mantivessem a imunidade de sua população através da vacinação (Sociedade Brasileira de Pediatria, 2017).

Entretanto, a partir de fevereiro de 2018, casos de sarampo em refugiados venezuelanos se propagaram inicialmente no estado de Roraima, e depois no estado do Amazonas. Na região sudeste, o sarampo foi reintroduzido a partir de viajantes, inicialmente em São Paulo, e atualmente em outros estados do sul e sudeste (Agência Brasil, 2019b). Até agosto de 2020, foram notificados 15.335 casos suspeitos de sarampo no Brasil, desses, foram confirmados 7.718 (50,3%) casos, sendo 5.043 (65,3%) por critério laboratorial, e 2.675 (34,7%) por critério clínico epidemiológico. Foram descartados 6.921 (45,1%) casos e permanecem em investigação 696 (4,5%) (Ministério da Saúde, 2020b) – figura 1.

Figura 1: Distribuição dos casos de sarampo por semana epidemiológica do início do exantema e classificação final, por semanas epidemiológicas 1 a 32, Brasil, 2020.



No ano de 2020, 21 estados apresentaram casos de sarampo no País, e 5 destes estavam com circulação ativa do vírus, destacando-se o Estado do Pará que concentrava 5.025 (65,1%) casos confirmados de sarampo, e a maior incidência (91,15 casos por 100.000 habitantes), dentre as unidades da federação (Ministério da Saúde, 2020b).

Tabela 1: Distribuição dos casos confirmados de sarampo, coeficiente de incidência e semana transcorridas do último caso confirmado, segundo unidade da federação de residência, por semanas epidemiológicas 1 a 32, no Brasil, 2020.

ID	UF	Confirmados		Total de municípios	Incidência ^b	Semanas transcorridas do último caso confirmado
		N	%			
1	Pará	5.025	65,1	76	91,15	2
2	Rio de Janeiro	1.299	16,8	34	9,55	4
3	São Paulo	772	10,0	86	2,67	1
4	Paraná	309	4,0	25	7,35	-
5	Santa Catarina	110	1,4	14	5,53	17
6	Rio Grande do Sul	37	0,5	8	1,62	17
14	Amapá	43	0,6	2	8,25	9
7	Pernambuco	34	0,4	11	1,01	19
8	Minas Gerais	21	0,3	9	0,57	18
9	Maranhão	17	0,2	2	32,54	14
10	Sergipe	8	0,1	2	5,89	14
11	Goiás	8	0,1	4	0,27	18
12	Bahia	7	0,1	6	0,21	16
13	Rondônia	6	0,1	1	7,51	19
19	Mato Grosso do Sul	5	0,1	1	54,19	20
15	Distrito Federal	5	0,1	1	0,19	22
16	Amazonas	4	0,1	1	0,21	24
17	Alagoas	3	0,0	3	0,29	24
18	Ceará	3	0,0	1	16,44	17
20	Mato Grosso	1	0,0	1	1,98	21
21	Tocantins	1	0,0	1	1,98	28
Total		7.718	100,0	289	10,25	-

Fonte: Secretarias de Saúde das unidades da federação.

^aDados atualizados em 17/08/2020 e sujeitos a alterações.

^bPopulação dos municípios de residência dos casos por 100.000 habitantes.

Entre todos os locais com ocorrência de casos, o coeficiente de incidência é de 10,25 por 100 mil habitantes, no entanto, as crianças menores de um ano de idade apresentam o coeficiente de incidência quase 10 vezes superior ao registrado na população geral. Apesar da faixa etária de 20 a 29 anos apresentar o maior número de registros, com 2.407 casos confirmados, o coeficiente de incidência é de 17,48 por 100 mil habitantes. Quando verificada a incidência por faixas etárias definidas nas estratégias de vacinação, a maior incidência (34,66/100.000 habitantes) é observada no grupo de idade de crianças menores de 5 anos (Ministério da Saúde, 2020b) - Tabela 2.

Tabela 2: Distribuição dos casos confirmados de sarampo e coeficiente de incidência dos estados com surto, segundo faixa etária e sexo, semanas epidemiológicas 1 a 31, Brasil, 2020.

Faixa etária (em anos)	Número de casos ^b	%	Coeficiente de incidência	Grupos de idade (em anos)	Coeficiente de incidência ^c (por faixa etária das estratégias de vacinação)	Distribuição por sexo ^b	
						Feminino	Masculino
< 1	1.178	15,3	104,00	< 5	34,66	593	585
1 a 4	653	8,5	15,73			341	312
5 a 9	291	3,8	5,33			157	134
10 a 14	301	3,9	4,79	5 a 19	11,54	170	131
15 a 19	1.483	19,2	23,78			734	749
20 a 29	2.407	31,2	17,48			1.251	1.156
30 a 39	898	11,6	7,30	20 a 49	10,01	487	411
40 a 49	322	4,2	3,17			187	135
50 a 59	156	2,0	2,03			87	69
> 60	21	0,3	0,26	> 50	1,13	10	11
Total	7.710	100,0	10,25	-	10,25	4.017	3.693

Fonte: Secretaria de Vigilância em Saúde (SVS/MS).

^aDados atualizados em 17/08/2020 e sujeitos a alterações.

^b8 casos sem informação de idade e sexo.

^cPopulação dos municípios de residência dos casos por 100.000 habitantes.

Em 2020, foram registrados cinco óbitos por sarampo, sendo um no Estado de São Paulo, residente na capital, um no Rio de Janeiro, residente no município de Nova Iguaçu, três no Pará, um residente no município de Belém, e dois em Novo Repartimento.

Em 2020, o Ministério da Saúde vem ampliando os esforços contra o sarampo, com a meta para o Brasil livre do sarampo no contexto do Movimento Vacina Brasil, e juntamente com os estados e os municípios, realizou uma estratégia de vacinação contra a doença no período de 10/02/2020 a 13/03/2020 para o público alvo de pessoas na faixa etária de 5 a 19 anos de idade. Mesmo em meio a situação epidemiológica provocada pela pandemia do coronavírus, muitos estados estão com circulação do vírus do sarampo (Ministério da Saúde, 2020b).

Uma das hipóteses para explicar o retorno dos casos de sarampo no Brasil é a baixa cobertura vacinal. Segundo dados do Programa Nacional de Imunização (PNI), da Secretaria de Vigilância em Saúde (SVS), do Ministério da Saúde (MS), a cobertura vacinal da vacina tríplice viral tem diminuído com o tempo (Agência Brasil, 2020).

As outras hipóteses seriam (1) falha vacinal primária, ou seja, a não soroproteção após o esquema de imunização preconizado pelo Programa Nacional de Imunização, e (2) falha vacinal secundária, resultante da perda de imunidade com o tempo (PAUNIO *et al.*, 2000).

2.5 DURAÇÃO DA IMUNIDADE / PERSISTÊNCIA DE ANTICORPOS / FALHA VACINAL

Na literatura existem estudos de soroprevalência realizados em países que acompanharam coortes de vacinados com 1 e 2 doses, onde tem sido demonstrado uma imunidade estimada acima de 95%. Entretanto, em alguns estudos, foi relatada a existência de bolsões de suscetíveis que podem ter contribuído para os surtos de sarampo que ocorreram e que representam barreiras para a sustentabilidade da eliminação (PILLSBURY, 2015).

Alguns estudos mostram correlação dos títulos médios geométricos (TMG) com a idade dos indivíduos. Como os TMG podem decrescer progressivamente, com a redução da circulação do vírus, estudos futuros são necessários para responder à questão da correlação entre os TMG, e a progressão da idade do indivíduo vacinado na infância (GALLONE *et al.*, 2016). Estudos de acompanhamento de casos de sarampo no mundo mostraram o acometimento em indivíduos previamente vacinados. Em torno de 10 a 11% dos casos de sarampo, diagnosticados e acompanhados durante períodos de 10 a 25 anos, ocorreram em indivíduos vacinados com 2 doses (CHERRY, 2018; RISCO-RISCO *et al.*, 2016; PLOTKIN, 2019).

3 A RUBÉOLA

A rubéola também é transmitida por vírus, e geralmente é uma doença leve. Em crianças, pode-se apresentar com sintomas que incluem erupção na pele, febre baixa (<39 ° C), náuseas e conjuntivite leve. Gânglios linfáticos aumentados atrás das orelhas e no pescoço são as manifestações clínicas mais características. Adultos infectados, mais comumente mulheres, podem desenvolver artrite e dores nas articulações que geralmente duram de 3 a 10 dias. O período mais infeccioso geralmente é de 1 a 5 dias após o aparecimento do exantema (OMS, 2019b).

As gestantes, se infectadas com rubéola no primeiro trimestre, têm um risco muito alto de dar à luz uma criança com Síndrome da Rubéola Congênita (SRC). Quando uma mulher é infectada com o vírus da rubéola no início da gravidez, ela tem 90% de chance de transmitir o vírus ao feto. Isso pode causar a morte do feto ou pode causar a SRC. Bebês com SRC podem excretar o vírus por um ano ou mais (OMS, 2019b; REEF *et al.*, 2018).

A SRC geralmente resulta em vários defeitos congênitos, incluindo problemas cardíacos, surdez e cegueira. As complicações e deficiências ao longo da vida podem ter um custo emocional, social e financeiro incomensurável para as famílias. Como o sarampo, a rubéola pode ser evitada com uma vacina segura, eficaz e de baixo custo. (Iniciativa Sarampo e Rubéola, 2020).

3.1 EPIDEMIOLOGIA

Em 2015 o Brasil recebeu o certificado de eliminação da rubéola, e até o momento não tivemos mais conhecimento de casos de rubéola, ou da síndrome da rubéola congênita desde então (OPAS, 2015a).

A doença também foi eliminada de outros países das Américas, porém continua ocorrendo em alguns países da África e da Ásia (OMS, 2019b).

3.2 DIAGNÓSTICO

A suspeita diagnóstica ocorre em quadros de pacientes com exantema febril. O diagnóstico laboratorial, confirmatório, pode ser feito por coletas de amostras da orofaringe, nasal, urina ou líquido cefalorraquidiano para detecção viral e tipagem molecular, e sangue para teste sorológico (OPAS, 2015a).

3.3 TRATAMENTO

Não existe terapia antiviral específica para rubéola (REEF *et al.*, 2018).

3.4 PREVENÇÃO

A rubéola e a síndrome da rubéola congênita podem ser prevenidas com vacinas com o componente rubéola, como a vacina dupla viral, tríplice viral ou tetra viral. No ano de 2008 foi realizada uma grande campanha nacional de vacinação de homens e mulheres adultos com idade até 39 anos, contra a rubéola, com cobertura de 94% da meta populacional. Foram utilizadas as vacinas dupla e tríplice viral (Agência Brasília, 2020).

Em 2015, a OMS concedeu ao Brasil o certificado de eliminação da rubéola e da síndrome da rubéola congênita (OPAS, 2015a).

3.5 VACINAS DISPONÍVEIS PARA SARAMPO E RUBÉOLA

As vacinas contendo sarampo (MCV) fazem parte do calendário de imunização de crianças em todos os países. A abordagem mais abrangente para prevenir a rubéola, e a SRC, inclui o uso de vacina contendo rubéola (RCV) em esquemas de imunização infantil, bem como a administração de vacinas a grupos etários mais avançados, suscetíveis à rubéola, como mulheres em idade fértil, e homens. As vacinas contra sarampo e rubéola são administradas na rotina, pela via subcutânea, como vacina combinada contra sarampo e rubéola (MR), ou vacina contra sarampo, caxumba e rubéola (MMR ou TVV). Os níveis muito altos de imunidade populacional necessários para garantir a interrupção da transmissão do sarampo, requerem a administração de duas doses de MCV. Atualmente, as atividades de imunização suplementar (SIAs), campanhas de imunização em massa, contra o sarampo, dirigidas a todas as pessoas em uma determinada faixa etária, independentemente da situação anterior de vacinação, são parte integrante das atividades do programa nacional de imunização em muitos países. A política atual da OMS é que “Alcançar todas as crianças com 2 doses de vacina contra o sarampo deve ser o padrão para todos os programas nacionais de imunização”. Além da primeira dose de rotina de MCV, MCV1, todos os países devem incluir uma segunda dose de rotina de MCV, MCV2, em seus calendários nacionais de vacinação, independentemente do nível de cobertura de MCV1. Os países que realizam campanhas regulares para alcançar alta imunidade populacional, devem considerar a interrupção das campanhas, apenas quando a cobertura vacinal alcançar mais do que 90-95% em nível nacional para MCV1 e MCV2 (ORENSTEIN *et al.*, 2018a).

Embora tenha havido um progresso significativo, 26 países ainda não introduziram a vacina contra rubéola, deixando 3 em cada 10 crianças globalmente sem acesso. As maiores lacunas persistem na África, onde cerca de 6 em 10 países ainda não disponibilizaram a vacina rotineiramente para crianças (OMS, 2020d).

Na Anvisa existem duas vacinas com registro válido para sarampo e rubéola, a vacina para sarampo, rubéola, caxumba, e a vacina para sarampo, caxumba, rubéola e varicela, ambas de Bio-Manguinhos (ANVISA, 2020).

As vacinas para sarampo e rubéola pré-qualificadas pela OMS são a do *Serum Institute of India*, cepas sarampo Edmonston Zagreb, e rubéola Wistar Ra27/3, e do *Biological E*, cepa sarampo CAM-70, e rubéola Wistar RA 27/3 (OMS 2020e; DCVMN, 2019.).

Apesar de não ter registro de vacina dupla viral na Anvisa, o PNI utilizou a vacina dupla viral do *Serum Institute of India*, pré-qualificada pela OMS, em campanhas de vacinação para sarampo e rubéola (Ministério da Saúde, 2009).

3.5.1 Os esquemas de imunização para sarampo e rubéola

Os esquemas de imunização para sarampo e rubéola no mundo variam entre os países, considerando o tipo de vacina, monovalente ou combinada, sarampo e rubéola, sarampo, rubéola e caxumba, ou sarampo, rubéola, caxumba e varicela, o número de doses e a idade. Na maioria dos países africanos, a vacina para sarampo é recomendada aos 9 meses de idade, monovalente, ou combinada à vacina de rubéola (Quadro 1). Apenas a África do Sul recomenda a vacina de sarampo abaixo de 9 meses (OMS, 2020f).

Quadro 1: Vacinas para sarampo e rubéola na África, por país.

 Doenças evitáveis por vacinas da OMS: sistema de monitoramento. Resumo global de 2020					
Voltar ao formulário do centro de seleção de horários					
Última atualização em 15 de julho de 2020 (dados de 12 de outubro de 2020) Próxima atualização geral Final de 2020					
 Esquema de imunização para 6 vacinas (Sarampo, MM, MMR, MMRV, MR, Rubéola) Para nenhum país específico e para 1 região (AFR). 54 linhas					
Pais	Antígenos	Descrição	Horários	O país inteiro	Comentários
África					
Argélia	MMR	Vacina contra sarampo e rubéola	11, 18 meses;	sim	bebês sobreviventes em 2018
	SR	Vacina contra sarampo e rubéola	6 anos;	sim	Alunos do primeiro ano do ensino fundamental
Angola	SR	Vacina contra sarampo e rubéola	9, 15 meses;	sim	
Benin	SR	Vacina contra sarampo e rubéola	9 meses;	sim	a partir de março de 2019; Introdução planejada de 2ª dose em 2021
Botswana	SR	Vacina contra sarampo e rubéola	9, 18 meses;	sim	
Burkina Faso	SR	Vacina contra sarampo e rubéola	9, 15 meses;	sim	
Burundi	SR	Vacina contra sarampo e rubéola	9, 18 meses;	sim	
Cabo Verde	MMR	Vacina contra sarampo e rubéola	9, 15 meses;	sim	
Comarões	SR	Vacina contra sarampo e rubéola	9, 15 meses;	sim	
República Centro-Africana	Sarampo	Vacina contra sarampo	9 meses;	sim	
	SR	Vacina contra sarampo e rubéola			De junho de 2022
Chade	Sarampo	Vacina contra sarampo	9 meses;	sim	
Comores	Sarampo	Vacina contra sarampo	9 meses;	sim	
	SR	Vacina contra sarampo e rubéola	9, 18 meses;	sim	Introdução planejada em 2021
Congo	SR	Vacina contra sarampo e rubéola	36, 60 semanas;	sim	
Côte d'Ivoire	SR	Vacina contra sarampo e rubéola	9 meses;	sim	2ª dose em M15 planejada em janeiro de 2020
República Democrática do Congo	Sarampo	Vacina contra sarampo	9 meses;	sim	
Guiné Equatorial	Sarampo	Vacina contra sarampo	9 meses;	sim	+ M18 de setembro de 2020
Eritreia	SR	Vacina contra sarampo e rubéola	9, 18 meses;	sim	
Eswatini	SR	Vacina contra sarampo e rubéola	9, 18 meses;	sim	
Etiópia	Sarampo	Vacina contra sarampo	9, 15 meses;	sim	
Gabão	Sarampo	Vacina contra sarampo	9 meses;	sim	
Gâmbia	SR	Vacina contra sarampo e rubéola	9, 18 meses;	sim	
Gana	Sarampo	Vacina contra sarampo	18 meses;	sim	
	SR	Vacina contra sarampo e rubéola	9, 18 meses;	sim	
Guiné	Sarampo	Vacina contra sarampo	9 meses;	sim	MCV2 planejado introdução em janeiro de 2021 por 15-18 meses
Guiné-bissau	Sarampo	Vacina contra sarampo	9 meses;	sim	
Quênia	SR	Vacina contra sarampo e rubéola	9, 18 meses;	sim	
Lesoto	SR	Vacina contra sarampo e rubéola	9, 18 meses;	sim	
Libéria	Sarampo	Vacina contra sarampo	9, 15 meses;	sim	2ª dose a partir de setembro de 2019;
Madagáscar	Sarampo	Vacina contra sarampo	9 meses;	sim	
Malawi	SR	Vacina contra sarampo e rubéola	9, 15 meses;	sim	
Mali	Sarampo	Vacina contra sarampo	9 meses;	sim	
Mauritânia	SR	Vacina contra sarampo e rubéola	9 meses;	sim	
Maurício	MMR	Vacina contra sarampo e rubéola	9, 17 meses;	sim	
Moçambique	SR	Vacina contra sarampo e rubéola	9, 18 meses;	sim	
Namíbia	SR	Vacina contra sarampo e rubéola	9, 15 meses	sim	
Níger	Sarampo	Vacina contra sarampo	9, 16 meses;	sim	
Nigéria	Sarampo	Vacina contra sarampo	9, 15 meses;	sim	2ª dose introduzida nos estados do sul; introdução planejada nos estados do norte no quarto trimestre de 2020
Ruanda	SR	Vacina contra sarampo e rubéola	9, 15 meses;	sim	
São Tomé e Príncipe	SR	Vacina contra sarampo e rubéola	9, 18 meses;	sim	
Senegal	SR	Vacina contra sarampo e rubéola	9, 15 meses;	sim	
Seychelles	MMR	Vacina contra sarampo e rubéola	15 meses; 6 anos;	sim	
	SR	Vacina contra sarampo e rubéola		sim	trabalhadores de saúde
Serra Leoa	Sarampo	Vacina contra sarampo	9, 15 meses;	sim	Vacina MR de abril de 2019
	SR	Vacina contra sarampo e rubéola	9, 15 meses;	sim	de junho de 2019
África do Sul	Sarampo	Vacina contra sarampo	6, 12 meses;	sim	
Sudão do Sul	Sarampo	Vacina contra sarampo	9 meses;	sim	
Ir	SR	Vacina contra sarampo e rubéola	9, 15 meses;	sim	
Uganda	Sarampo	Vacina contra sarampo	9 meses;	sim	
	SR	Vacina contra sarampo e rubéola	9 meses;	sim	Desde setembro de 2019
República Unida da Tanzânia	SR	Vacina contra sarampo e rubéola	9, 18 meses;	sim	
Zâmbia	SR	Vacina contra sarampo e rubéola	9, 18 meses;	sim	
Zimbábue	SR	Vacina contra sarampo e rubéola	9, 18 meses;	sim	

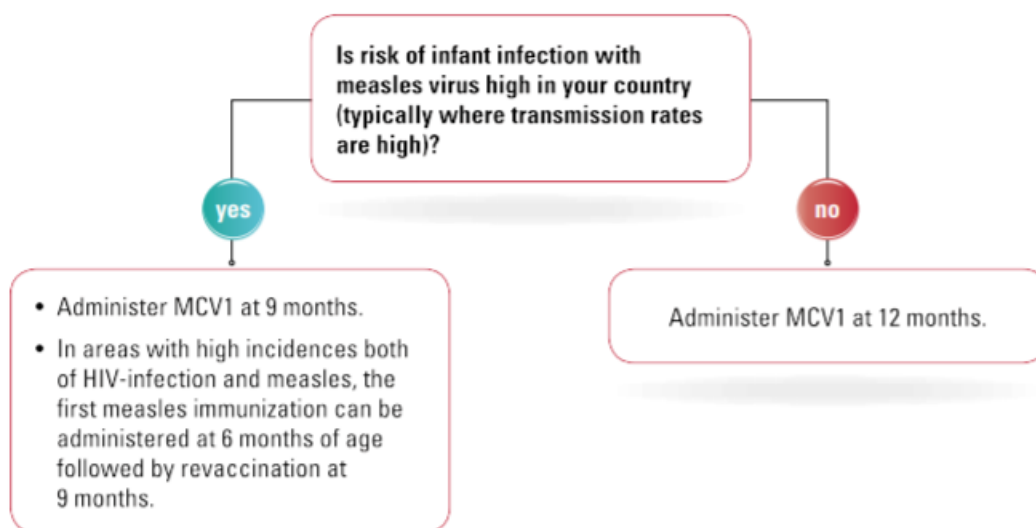
Fonte: OMS

Conforme o fluxograma da figura 2, a idade de administração da vacina de sarampo depende da conjuntura epidemiológica (OMS, 2013). Analogamente, a introdução e a idade

indicada para a 2ª dose de vacina para sarampo na rotina de imunização são indicadas por um algoritmo que considera conjuntura epidemiológica e coberturas vacinais com a primeira dose (figura 3).

Figura 2: Idade recomendada para a administração da 1ª dose de vacina para sarampo.

Part 1 → Optimal age of MCV1 administration



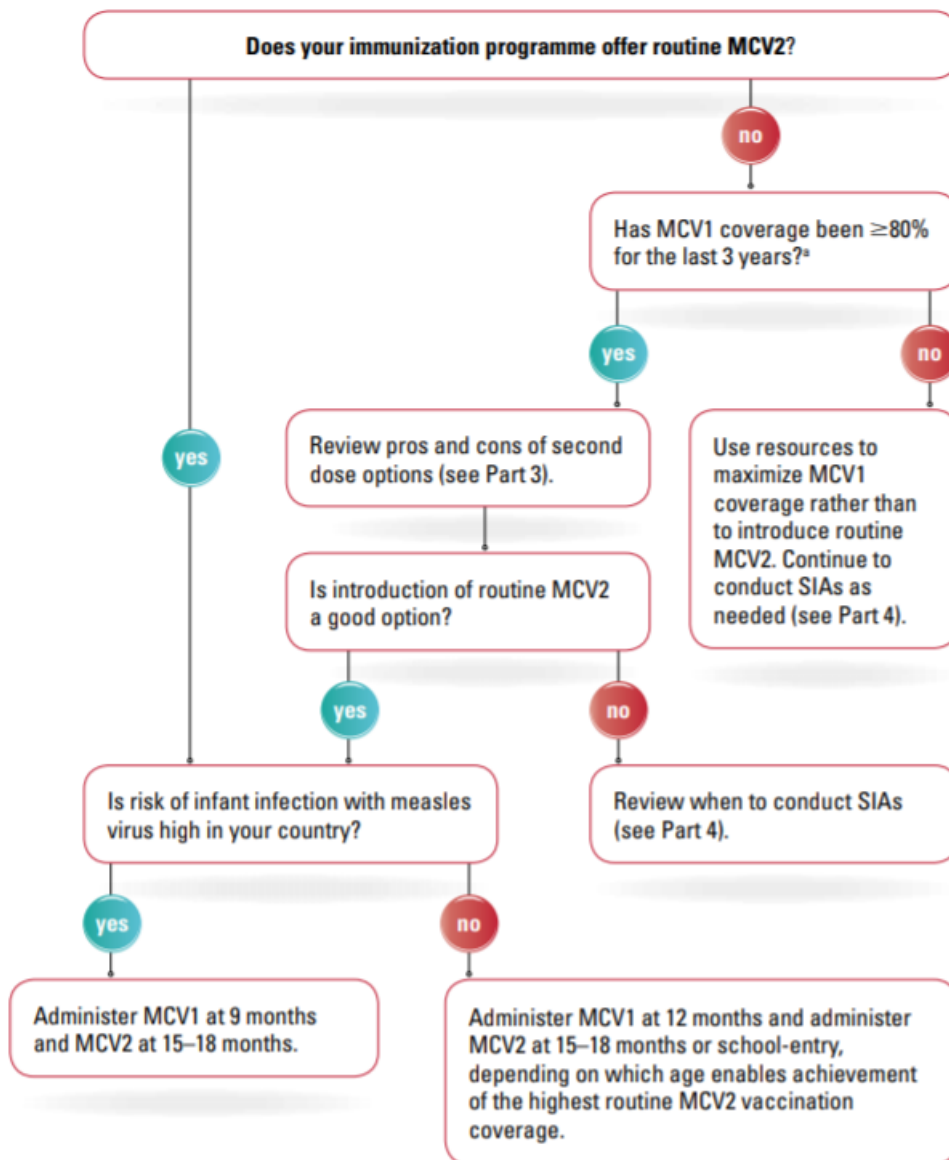
When the risk of infant infection with measles virus drops (typically where transmission rates are low – at or near elimination), it is desirable to increase the age of the MCV1 administration to 12 months.

MCV1 = 1ª dose da vacina para sarampo

Fonte: OMS, 2013

Figura 3: Introdução da 2ª dose de vacina para sarampo na rotina e idade ideal de administração.

Part 2 → Routine MCV2 introduction and optimal age of administration



MCV1 = 1ª dose da vacina para sarampo

MVC2 = 2ª dose da vacina para sarampo

Fonte: OMS, 2013

3.6 CONTROLE DO SARAMPO E DA RUBÉOLA NO BRASIL E NO MUNDO

Diante da reemergência de casos de sarampo na América do Sul, com os surtos ocorridos no Brasil em 1997 e na Argentina em 1998, a Organização Pan-Americana de Saúde (OPAS) lançou, em 1999, a estratégia de eliminação do sarampo nas Américas, com o Plano de

Contingência para Resposta às Emergências de Saúde Pública : sarampo (Ministério da Saúde, 2016). A iniciativa de controle global do sarampo somente foi lançada em 2001, sendo um compromisso de longo prazo para controlar as mortes por sarampo, começando na África, através da vacinação de crianças menores de 15 anos. Lideram esse esforço a Cruz Vermelha Americana, a Fundação das Nações Unidas, o *Centers for Disease Control* (CDC), o Fundo das Nações Unidas para a Infância (Unicef) e a Organização Mundial de Saúde (OMS), além de outros parceiros importantes, como a Federação Internacional da Cruz Vermelha, as *Red Crescent Societies* e os países afetados pelo sarampo. Em maio de 2005, a 58ª Assembleia da Organização Mundial de Saúde adotou a Estratégia de Imunização Global OMS/Unicef, com o objetivo de reduzir em 90% as mortes por sarampo até 2010, comparando-se com o ano 2000. No final de 2005, graças a essas parcerias, 217 milhões de crianças haviam sido vacinadas em mais de 40 países da África, salvando mais de 1.200.000 vidas. Graças a esse sucesso, o programa estendeu-se à Ásia, onde o sarampo ainda é um grave problema (OMS, 2013).

No Brasil, em 1992, a partir da estratégia de erradicar o sarampo do continente americano – Plano de Eliminação do Sarampo, houve o fortalecimento da vigilância epidemiológica dessa doença, o que também permitiu conhecer melhor a circulação e importância do vírus da rubéola. Através das ações de vigilância do sarampo, constatou-se que em cerca de 25% dos casos de sarampo notificados, o diagnóstico laboratorial era de rubéola. Ficou claro que as ações de controle de sarampo e rubéola deveriam estar estreitamente vinculadas. A partir de 1999, estas ações de vigilância epidemiológica e de imunização foram consolidadas nas Américas com o Plano de Erradicação do Sarampo e Controle da Rubéola e da Síndrome da Rubéola Congênita (Ministério da Saúde, 2010). Estimou-se que a cada ano nasciam nas Américas mais de 20.000 crianças com Síndrome de Rubéola Congênita (SRC). Calculou-se que a assistência a um caso de SRC custa entre US\$50.000 em Barbados e US\$ 63.990 na Guiana. Em países do Caribe de língua inglesa os custos de tratamento e reabilitação dos 1.500 casos de SRC que poderiam ocorrer nos próximos 15 anos, se a vacinação não se realizasse, ascenderiam a US\$ 60 milhões, enquanto a estratégia de eliminação custaria menos de US\$ 5 milhões (CASTILLO-SOLÓRZANO *et al.*, 2003)

A partir dessas informações, que reafirmaram a magnitude da SRC devido aos altos custos da assistência e reabilitação de crianças com malformações decorrentes da rubéola congênita, e o baixo custo e a segurança da vacinação contra rubéola, o controle ou eliminação da rubéola e da SRC passaram a ser priorizadas. Os países da Região das Américas introduziram a vacina contra rubéola nos programas de vacinação infantil, e realizaram campanhas destinadas à população de mulheres em idade fértil com o objetivo de interromper a circulação do vírus da

rubéola evitando desta forma os casos de rubéola congênita. As estratégias de controle ou eliminação do sarampo e da rubéola têm sido combinadas, tanto nas ações de vigilância, quanto nas campanhas de vacinação. A utilização da vacina combinada contra sarampo e rubéola permite consolidar a erradicação do sarampo e o controle da rubéola com o objetivo de reduzir os casos de SRC. Em outubro de 2003, um acordo de transferência tecnológica entre Bio-Manguinhos e a empresa GlaxoSmithKline resultou na produção da vacina sarampo, caxumba e rubéola, vacina tríplice viral, até então o único imunobiológico presente no calendário básico de vacinação ainda importado pelo Ministério da Saúde do Brasil. Em 28 de setembro de 2006, os Ministros da Saúde das Américas aprovaram a estratégia regional de obter coberturas vacinais homogêneas acima de 95%, para eliminar a rubéola e a SRC até 2010 (Ministério da Saúde, 2010).

Com a realização de campanhas de vacinação contra rubéola na população infantil, e a implementação da vacinação de rotina, a incidência da rubéola no Brasil declinou na faixa etária menor de 9 anos. No entanto, observou-se a ocorrência de surtos em adultos jovens, principalmente a partir dos 19 anos de idade, o que fez o Ministério da Saúde realizar uma campanha de vacinação em massa para mulheres em idade fértil nos anos de 2001 e 2002. O objetivo desta campanha foi o de controlar a transmissão do vírus selvagem na população em idade reprodutiva e, conseqüentemente, reduzir a incidência da SRC. Após a campanha de vacinação de mulheres em idade fértil em 2001 e 2002, e a continuidade da vacinação de rotina na população infantil, os dados do sistema de vigilância epidemiológica da rubéola no Brasil apontam para uma redução no número de casos confirmados a partir de 2002, ocorrendo a metade do número registrado em 2001. Observa-se que a proporção de casos no sexo masculino manteve-se constante em igual período, em torno de 40-45%, aumentando a partir de 2006, quando atingiu 60% dos casos confirmados. O aumento no número de casos de rubéola na população masculina, principalmente em adultos jovens, deve-se ao fato deste grupo não ter sido alvo de campanhas de vacinação. Como consequência, a partir de 2006, vários surtos de rubéola ocorreram no país atingindo principalmente os homens na faixa etária acima de 19 anos, o que não ocorreu no grupo feminino da mesma idade pelo fato de ter sido alvo de campanha nacional em 2001/2002 (DATASUS, 2007).

Em 2008, o Ministério da Saúde (MS) lançou a Campanha Nacional de Vacinação Contra a Rubéola, com foco em homens e mulheres com idade entre 20 e 39 anos. A iniciativa reconhecida pela Organização Pan-Americana de Saúde (OPAS) como a maior operação de vacinação já feita no mundo, reforçou o compromisso de erradicar a rubéola no Brasil até 2010 (Agência Fiocruz, 2008).

O Sistema de Informação, Avaliação do Programa de Imunizações (SI-API), registrou um total de 67,1 milhões de pessoas vacinadas em todo o país, correspondendo a uma cobertura de 95,79%. Entre as mulheres, foram vacinadas mais de 34,8 milhões, com 98,4% de cobertura. Entre homens, o número de vacinados chegou a quase 32,4 milhões, alcançando o índice de 93,1% da população masculina. (Ministério da Saúde, 2008).

3.6.1 A Iniciativa Global do Sarampo e da Rubéola

Considerando a importância do sarampo na saúde mundial, juntamente com a síndrome da rubéola congênita, em 2012 foi publicada a Iniciativa Contra o Sarampo e Rubéola, uma parceria global destinada a garantir que nenhuma criança morra de sarampo ou nasça com síndrome da rubéola congênita. Fundada originalmente como Iniciativa contra o Sarampo em 2001, é liderada pela Cruz Vermelha Americana, a Organização das Nações Unidas, os Centros para Controle e Prevenção de Doenças dos Estados Unidos da América, o UNICEF, e a Organização Mundial de Saúde. Desde 2001, a Iniciativa apoiou 80 países a fornecer mais de um bilhão de doses de vacina contra o sarampo, ajudou a aumentar a cobertura de vacinação contra o sarampo para 85% no mundo, e reduziu as mortes globais por sarampo em 74%. Esses esforços contribuirão significativamente para reduzir a mortalidade infantil, contribuindo para o alcance do 4º Objetivo de Desenvolvimento do Milênio (ONU, 2020).

Em 2015, a Iniciativa Contra o Sarampo e Rubéola apoiou 39 países na implementação de campanhas contra o sarampo que atingiram mais de 178 milhões de crianças com vacinas agregadas, custos operacionais ou assistência técnica. (Iniciativa Sarampo e Rubéola, 2020).

3.7 A VACINA PARA SARAMPO, CAXUMBA E RUBÉOLA DE BIO-MANGUINHOS/FIOCRUZ

A primeira vacina contra o sarampo foi introduzida no Brasil na década de 1960, mas, como o imunobiológico era importado, sua implementação efetiva no país só foi possível após a criação do Programa Nacional de Imunizações (PNI), em 1973 (Bio-Manguinhos, 2019).

No calendário básico do Programa Nacional de Imunizações (PNI) do Ministério da Saúde, inicialmente, a vacina tríplice viral era aplicada aos 15 meses de idade, como reforço da 1ª dose de sarampo monovalente (aplicada aos 9 meses); a partir de 2003, a vacina tríplice viral passou a ser utilizada aos 12 meses de idade com a recomendação de uma 2ª dose aos 4-6 anos (Ministério da Saúde, 2003). No segundo semestre de 2013, a vacina tetra viral foi incorporada

na rotina do PNI, como segunda dose à vacina tríplice viral, e com a introdução de uma dose da vacina para varicela (tetra viral = tríplice viral + varicela) (CONITEC, 2013).

Para reduzir a dependência externa no fornecimento da vacina, o governo brasileiro começou a apoiar projetos voltados para o desenvolvimento de imunobiológicos. Por meio de um acordo de cooperação técnica entre a Universidade de Osaka (Fundação Biken), Agência de Cooperação Internacional do Japão (Jica) e a Fiocruz, em 1980, ficou estabelecida a criação de uma planta de produção da vacina sarampo em Bio-Manguinhos (Bio-Manguinhos, 2014).

Em outubro de 2003, Bio-Manguinhos e a GlaxoSmithKline assinaram um acordo de transferência de tecnologia da vacina sarampo, caxumba e rubéola (tríplice viral). A partir de 2004, foi iniciada a assimilação da tecnologia e o processamento final da vacina em Bio-Manguinhos (Bio-Manguinhos, 2009). Em 11/12/2017, Bio-Manguinhos obteve a renovação do registro da vacina tríplice viral, com a inclusão do local de fabricação do ingrediente farmacêutico ativo (IFA), última fase do processo de transferência de tecnologia da GSK para Bio-Manguinhos (Bio-Manguinhos, 2019).

A vacina combinada contra sarampo, caxumba e rubéola (tríplice viral) utilizada pelo PNI é uma preparação mista liofilizada das cepas de vírus atenuados de sarampo (cepa Schwarz), caxumba (cepa RIT 4385 - derivada da cepa Jeryl Lynn) e rubéola (cepa Wistar RA 27/3), obtidas separadamente por propagação, em culturas de tecido de ovos embrionados de galinha (caxumba e sarampo) ou células diploides humanas MRC5 (rubéola). A combinação das vacinas sarampo, caxumba e rubéola num único frasco não diminui as respostas imunológicas a cada um dos antígenos (DECKER *et al.*, 1999).

A vacina contra sarampo da cepa Schwarz foi desenvolvida nos Estados Unidos em 1965, sendo derivada da cepa Edmonston A, com atenuação adicional em células de embrião de galinha. Cada dose vacinal deve conter pelo menos 1000 TCID₅₀ ao final do prazo de validade da vacina. É uma cepa de referência internacional, com boa imunogenicidade e baixa reatogenicidade. Existe sob a forma monovalente, dupla viral (sarampo/rubéola) e tríplice viral (sarampo/caxumba/rubéola). A soroconversão é de aproximadamente 98%, 28 dias após a vacinação em indivíduos soronegativos acima de 15 meses de idade, com TMG de 1:16, similar ao que se obtém com a vacina Moraten, outra vacina de referência internacional, derivada da cepa Edmonston B (STREBEL *et al.*, 2004).

A vacina contra rubéola da cepa Wistar RA27/3 é de elevada imunogenicidade contra rubéola. Sua reatogenicidade é baixa, especialmente em crianças pequenas. É a vacina contra rubéola mais utilizada no mundo (REEF *et al.*, 2018).

A vacina para caxumba da cepa RIT 4385 (derivada da cepa Jeryl Lynn da caxumba) tem elevada imunogenicidade, porém menor em relação ao sarampo e à rubéola. A reatogenicidade é baixa, e apesar de ter a meningite asséptica como uma das reações adversas, sua frequência é baixa e muito menor em relação às cepas anteriores utilizadas, como a Leningrad-Zagreb (Ministério da Saúde, 2014).

O Instituto de Tecnologia em Imunobiológicos (Bio-Manguinhos) é a unidade da Fundação Oswaldo Cruz (Fiocruz) responsável por pesquisa, inovação, desenvolvimento tecnológico e pela produção de vacinas, reativos e biofármacos voltados para atender prioritariamente às demandas da saúde pública nacional. O Complexo Tecnológico de Vacinas (CTV) do Instituto, um dos maiores centros de produção da América Latina, instalado no campus da Fiocruz, garante a autossuficiência em vacinas essenciais para o calendário básico de imunização do Ministério da Saúde (MS) (Bio-Manguinhos, 2020).

3.8 EXIGÊNCIAS REGULATÓRIAS PARA REGISTRO DE VACINA PELA ANVISA

A solicitação de registro de um medicamento novo na Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) é feita com base na Resolução de Diretoria Colegiada da Anvisa número 55, de 16 de dezembro de 2010, que dispõe sobre o registro de produtos biológicos novos e produtos biológicos e dá outras providências. Nesta resolução, produto biológico é o medicamento biológico não-novo, ou conhecido, que contém molécula com atividade biológica conhecida, já registrado no Brasil e que tenha passado por todas as etapas de fabricação (formulação, envase, liofilização, rotulagem, embalagem, armazenamento, controle de qualidade e liberação do lote de produto biológico para uso). O produto biológico novo é o medicamento biológico que contém molécula com atividade biológica conhecida, ainda não registrado no Brasil, e que tenha passado por todas as etapas de fabricação (formulação, envase, liofilização, rotulagem, embalagem, armazenamento, controle de qualidade e liberação do lote de medicamento biológico novo para uso). Para o estudo clínico com o produto biológico, o modelo do teste clínico utilizado para a comprovação da segurança e eficácia deve ser capaz de detectar diferenças potenciais, se existentes, entre os produtos. Para o registro de produtos biológicos novos, deverá ser apresentado um dossiê completo, e os relatórios dos estudos clínicos deverão seguir o disposto no “Guia para elaboração de relatórios de estudos clínicos para fins de registro e/ou alterações pós registro de produtos biológicos”.

Os produtos biológicos podem ser registrados pela via de desenvolvimento individual ou pela via de desenvolvimento por comparabilidade. O produto biológico a ser utilizado como

comparador no exercício de comparabilidade deverá ser o produto registrado na Anvisa, cujo registro tenha sido embasado por um dossiê completo. Em caso de comprovada indisponibilidade comercial do produto biológico comparador no mercado nacional e internacional, a eleição do medicamento a ser utilizado no exercício de comparabilidade deverá ser previamente discutida e anuída pela Anvisa.

Em relação à documentação para o registro de produtos biológicos novos e produtos biológicos, no ato do protocolo de pedido de registro de um produto biológico novo ou produto biológico, a empresa solicitante deverá protocolar um processo único, apresentando diversos documentos, como: relatório de experimentação terapêutica, relatório de farmacovigilância, histórico do desenvolvimento do produto, apontando a finalidade de uso de cada lote produzido (estudo de estabilidade, estudos pré-clínicos e clínicos), informações sobre as etapas de fabricação, estudo de comparabilidade que comprove a manutenção das características físico-químicas e biológicas e dos parâmetros de segurança e eficácia da molécula. Para o relatório de experimentação terapêutica, no ato do protocolo de pedido de registro de um produto biológico novo, a empresa solicitante deverá apresentar, além do disposto na documentação descrita, o relatório completo de todos os estudos não-clínicos, como também os protocolos e relatórios completos dos estudos clínicos, fases I, II e III.

Para o registro de produtos biológicos pela via de desenvolvimento individual, no ato do protocolo de pedido de registro de um produto biológico pela via de desenvolvimento individual, a extensão dos estudos não-clínicos poderá ser reduzida, considerando fatores como complexidade da molécula, grau de caracterização da estrutura, extensão da caracterização do grau de impureza do produto, mecanismo de ação do produto, potencial de toxicidade e índice terapêutico.

Os estudos clínicos de fases I e II, quando necessários, não serão obrigatoriamente comparativos. Os estudos clínicos de fase III serão sempre necessários.

Os estudos clínicos de fase III deverão ser comparativos (não-inferioridade, equivalência clínica ou superioridade) em relação ao produto biológico novo, com exceção dos hemoderivados, vacinas e produtos biológicos com indicação oncológica.

Quando disponíveis, os resultados de estudos clínicos de fase IV deverão ser apresentados.

Para o registro de produtos biológicos pela via de comparabilidade, no ato do protocolo de pedido de registro deverão ser apresentados, o relatório com dados sobre o produto biológico, sendo obrigatórias as seguintes informações: segurança e eficácia; caracterização analítica do produto biológico e do produto biológico comparador; resultados dos ensaios biológicos

comparativos necessários para a determinação do grau de comparabilidade; e relatório conclusivo com demonstração da comparabilidade, contendo informações suficientes para prever se as diferenças detectadas nos atributos de qualidade resultam em impactos adversos na segurança e eficácia do produto biológico.

Em relação à informação não-clínica e clínica, no ato do protocolo do pedido de registro de um produto biológico, a empresa solicitante deverá apresentar os relatórios completos dos estudos não-clínicos. Os estudos devem ser comparativos e desenhados para detectar diferenças significativas entre o produto biológico e o produto biológico comparador.

No ato do protocolo do pedido de registro de um produto biológico, a empresa solicitante deverá apresentar os relatórios dos seguintes estudos não-clínicos *in-vivo*: estudos de farmacodinâmica relevantes para as indicações terapêuticas pretendidas; e

estudos de toxicidade cumulativa (dose-repetida), incluindo a caracterização dos parâmetros da cinética de toxicidade, conduzidos em espécie(s) relevante(s); e deverá apresentar os protocolos e relatórios dos seguintes estudos clínicos: estudos de farmacocinética; estudos de farmacodinâmica; e estudo(s) pivotal(is) de segurança e eficácia clínica.

Os estudos clínicos comparativos são necessários para demonstrar a comparabilidade dos perfis de eficácia e segurança entre o produto biológico e o produto biológico comparador (ANVISA, 2010).

Em 2019, a Anvisa publicou o Guia para organização do documento técnico comum (CTD) para o registro e pós registro de medicamentos, vigente a partir de 14/08/2019 (ANVISA, 2019). O CTD reúne informações de experimentação clínica e não clínica do medicamento, e é uma opção de submissão para registro de medicamentos novos, ao envio do dossiê citado na RDC 55, de 2010.

3.9 AVALIAÇÃO CLÍNICA: EXPECTATIVAS REGULATÓRIAS DA OMS

Para a OMS, uma nova vacina, do ponto de vista regulatório, é uma vacina que contém um novo componente antigênico (ou seja, não usado anteriormente em uma vacina licenciada); uma vacina que contém um novo adjuvante; uma vacina que contém antígeno (s) ou adjuvante (s) não previamente combinados em uma vacina; uma vacina com o (s) mesmo (s) componente (s) antigênico (s) ou adjuvante que uma vacina licenciada produzida por um fabricante diferente (incluindo situações em que lotes de sementes ou componentes antigênicos a granel usados para fazer uma vacina licenciada são fornecidos a outros fabricantes para sua própria vacina) (OMS, 2016).

A OMS também utiliza o modelo do CTD para pré-qualificação de vacinas (OMS, 2017).

3.10 FASES DOS ESTUDOS CLÍNICOS

O programa clínico para novas vacinas candidatas geralmente começa com uma exploração de segurança de diferentes quantidades do (s) antígeno (s) em cada dose das formulações de vacinas candidatas, com ou sem um adjuvante. É comum que as respostas imunes aos componentes antigênicos também sejam exploradas. Esses são comumente chamados de testes de fase 1. Na maioria dos casos, os primeiros ensaios clínicos são realizados em adultos saudáveis. Pode ser apropriado, se possível, que os primeiros ensaios incluam indivíduos que não tenham história de exposição anterior ao (s) organismo (s) contra os quais a vacina candidata se destina a proteger. Outros ensaios de segurança e imunogenicidade conduzidos para construir os resultados do ensaio de Fase 1, são comumente referidos como ensaios de Fase 2. Na maioria dos casos, esses ensaios são conduzidos em indivíduos que são representativos da população-alvo pretendida para a vacina no momento do registro inicial. Para vacinas destinadas a uma ampla faixa etária, pode não ser necessário em todos os casos aplicar uma abordagem de redução de idade (por exemplo, passar de adultos para adolescentes, depois para crianças com 6 a 12 anos, seguido por crianças mais novas, pré-escolar e, finalmente, lactentes) para ensaios sequenciais ou para grupos dentro dos ensaios. Por exemplo, se uma vacina tem benefício potencial insignificante para crianças mais velhas, pode ser aceitável, em alguns casos, prosseguir diretamente dos testes em adultos, para os testes em crianças mais novas, incluindo bebês e crianças pequenas (OMS, 2016).

3.11 DESENVOLVIMENTO DA VACINA DUPLA VIRAL

A vacina combinada contra sarampo e rubéola (dupla viral) é uma preparação mista liofilizada das cepas de vírus atenuados de sarampo (cepa Schwarz) e rubéola (cepa Wistar RA 27/3), obtidas separadamente por propagação, em culturas de tecido de ovos embrionados de galinha, sarampo, e células diploides humanas SRC₅, rubéola.

Considerando a sua expertise na produção da vacina para sarampo, caxumba e rubéola, e a estratégia da OMS de eliminação de sarampo e rubéola através da introdução da vacina para sarampo e rubéola, vacina dupla viral (MR), Bio-Manguinhos iniciou o desenvolvimento dessa vacina. Diferente da vacina tríplice viral, a vacina Dupla Viral (BIOMR) terá menor custo, garantindo a sustentabilidade do fornecimento, sem ter o componente caxumba na vacina, doença de menor impacto na saúde pública mundial, quando comparada com o sarampo e a

rubéola. Como parte do desenvolvimento clínico da vacina BIOMR de Bio-Manguinhos, foram realizados estudos clínicos para avaliação da imunogenicidade e segurança, fase I, finalizado em 2016, e de fase II/III, finalizado em 2020 (Dados não publicados).

3.12 O FORNECIMENTO DE VACINAS PARA PAÍSES EM DESENVOLVIMENTO

As vacinas são tradicionalmente desenvolvidas e produzidas no mundo industrializado e a partir daí, lentamente, e com considerável atraso, são disponibilizadas nos países em desenvolvimento (OMS, 2011).

Os benefícios iniciais da vacinação foram acumulados para os países que tinham recursos para implementar programas de imunização infantil. Na verdade, quando a Organização Mundial da Saúde (OMS) iniciou seu Programa Expandido de Imunização (PAI) em meados da década de 1970, a cobertura vacinal global era de apenas 5% para as seis vacinas básicas do PAI: bacilo Calmette-Guérin, poliovírus oral, difteria, tétano, coqueluche e sarampo. Foi somente por meio dos esforços conjuntos do Fundo das Nações Unidas para a Infância (UNICEF), da OMS e de fundações privadas, como o *Rotary International*, que a comunidade internacional se tornou cada vez mais consciente da importância do programa de imunização infantil universal (KANDOLA, 2000).

Vacinas para prevenir difteria, tétano, coqueluche, sarampo e tuberculose foram as primeiras a serem introduzidas no Programa Ampliado de Imunização (PAI), com o objetivo de imunizar crianças entre os dois e os seis meses de idade (MACLENNAN, 2013).

Para as vacinas serem disponibilizadas nos países em desenvolvimento, como países do continente africano e da Ásia, é preciso que elas tenham registro na agência regulatória sanitária local, ou que sejam fornecidas pelo Fundo das Nações Unidas para a Infância (UNICEF, 2020).

A OMS presta um serviço ao UNICEF e a outras agências da ONU que compram vacinas, para determinar a aceitabilidade, em princípio, de vacinas de diferentes fontes para fornecimento a essas agências. Existe um procedimento usado pela OMS para a avaliação inicial das vacinas candidatas. A reavaliação em intervalos regulares garante a qualidade contínua das vacinas. (OMS, 2020g)

A pré-qualificação da OMS visa garantir que diagnósticos selecionados, medicamentos, vacinas, equipamentos e dispositivos relacionados à imunização para doenças de alta carga atendam aos padrões globais de qualidade, segurança e eficácia, a fim de otimizar o uso dos recursos de saúde e melhorar os resultados de saúde (OMS, 2020g).

O programa de pré-qualificação de vacinas foi estabelecido em 1987. Foi concebido como um serviço prestado pela OMS ao Fundo das Nações Unidas da Infância (UNICEF). Seu principal objetivo era garantir que as vacinas compradas pelo UNICEF e outras agências de compras da ONU fossem seguras e eficazes, sob condições de uso em programas nacionais de imunização (DELLEPIANE, 2015).

O papel desempenhado por algumas instituições multilaterais como OMS, Fundo das Nações Unidas para a Infância (UNICEF), Organização Pan-Americana da Saúde (OPAS), e instituições não governamentais, como a *Global Alliance for Vaccine and Immunization* (GAVI), com apoio financeiro da Fundação Bill e Melinda Gates (FBMG), vem tornando possível a globalização das vacinações, inclusive a introdução de novas vacinas nos países mais pobres do mundo (HOMMA *et al.*, 2011).

As vacinas priorizadas pela GAVI que são fornecidas a países elegíveis por meio dos mecanismos de aquisição centralizados da ONU exigem pré-qualificação como condição para a compra. A aceleração ou aumento do acesso à vacina leva a um aumento da demanda por pré-qualificação, tanto exigindo a expansão do portfólio (tipos de vacinas avaliados) quanto garantindo fontes de suprimento suficientes para cada vacina usada nos programas de imunização (DELLEPIANE, 2015).

As instituições tradicionais de atuação global em vacinações são o Unicef e a OMS. A primeira tem a responsabilidade de desenvolver previsões de demanda global e realiza licitações internacionais de grandes volumes, conseguindo, com isso, os menores preços internacionais. A OMS coordena os programas globais de vacinação, alguns específicos, como o de erradicação da poliomielite, previsto para acontecer até 2015; o de erradicação de sarampo, além da coordenação dos programas de vacinação do mundo, via suas representações regionais. Novos atores, nos anos recentes, estão desenvolvendo importantes atividades nessa área. São instituições não governamentais desempenhando papel altamente relevante no incremento da vacinação global, com trabalhos de conscientização e advocacia junto aos governos e políticos, nas atividades de defesa da causa e convencimento e junto a entidades representativas, especializadas e aos profissionais da área. Algumas dessas organizações dispõem de fundos e colaboram na implementação de diversos projetos de inovação tecnológica de vacinas e procedimentos operacionais, além de buscar formas alternativas de captação de recursos financeiros, organizando e estruturando os programas de vacinação dos países menos desenvolvidos. O programa de vacinação da Organização Pan-Americana da Saúde/Organização Mundial da Saúde (Opas/OMS) busca um consenso entre os países da região das Américas nas questões técnicas, metodológicas e políticas. Também administra o

Fundo Rotatório de Vacinas, que atende às demandas de vacinas dos países da região das Américas via licitação internacional de grandes volumes, conseguindo obter preços mais baixos no mercado internacional. Os resultados da estratégia de vacinação da Opa/OMS são excelentes, atingindo altos níveis de cobertura vacinal e grande impacto, como foi o caso da eliminação da poliomielite, do sarampo e da rubéola, obtendo-se ainda a diminuição substantiva de notificação de casos de outras doenças imunopreveníveis (HOMMA *et al.*, 2011).

4 PROPOSTA DA TESE

A despeito da existência do processo para registro de vacinas pela Anvisa, e pré-qualificação pela OMS, observa-se que há questões no planejamento para que este processo resulte nos objetivos esperados em curto intervalo de tempo, principalmente no que tange às exigências dos estudos clínicos. Entender os fatores que influenciam o atingimento dos objetivos esperados nestes processos, e em que medida há espaço para melhorias, de forma a acelerar o fornecimento de vacinas a organizações como o Unicef, poderá ser benéfico para a saúde pública mundial.

A proposta da tese é fazer uma avaliação do processo de planejamento do desenvolvimento clínico para a vacina sarampo e rubéola de Bio-Manguinhos/Fiocruz. Avaliar-se-ão as discussões com a Anvisa e a OMS, do planejamento e definição dos estudos clínicos, considerando que a vacina tríplice viral de Bio-Manguinhos/Fiocruz, já havia sido avaliada quanto a sua segurança, reatogenicidade, e imunogenicidade em estudos prévios randomizados. Ademais, serão apresentados os métodos e resultados dos estudo clínicos realizados.

5 OBJETIVOS

5.1 OBJETIVO GERAL

Analisar o aprimoramento no processo de produção e apresentação de evidências de imunogenicidade e segurança da vacina combinada para sarampo e rubéola de Bio-Manguinhos, com as exigências regulatórias da Anvisa e de pré-qualificação pela OMS.

5.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

Os objetivos específicos desta tese foram:

- (i) descrever o processo do planejamento de experimentação clínica da vacina dupla viral por Bio-Manguinhos, destacando os elementos orientados para registro na Anvisa e pré-qualificação pela OMS;
- (ii) analisar, à luz das exigências regulatórias e de pré-qualificação, o processo de planejamento do desenvolvimento clínico da vacina dupla viral;
- (iii) analisar os desenhos dos estudos de fase I e II/III, e sua adequação ao plano de desenvolvimento clínico;
- (iv) comparar os resultados encontrados no estudo de fase III da vacina tríplice viral, com os resultados do estudo de fase I, e II/III da vacina dupla viral, com o intuito de identificar similaridades e diferenças, para o aprimoramento na apresentação de evidências de imunogenicidade e segurança;
- (v) identificar oportunidades de melhoria no processo de pré-qualificação pela OMS.

6 MÉTODOS

6.1 ETAPAS DA PESQUISA

Para atingir os objetivos desta tese, foram realizadas etapas de pesquisa com a intenção de identificação, caracterização e compreensão do processo de registro de vacinas pela Anvisa, e pré-qualificação pela OMS.

1ª etapa: apresentação da pesquisa bibliográfica, de forma a possibilitar um embasamento teórico acerca do tema trabalhado. Assim, pesquisou-se o referencial teórico sobre as exigências para a realização de ensaios clínicos para registro de vacinas e pré-qualificação pela OMS, o cenário mundial do sarampo e rubéola, as vacinas para sarampo e rubéola disponíveis, e o fornecimento de vacinas para países em desenvolvimento.

2ª etapa: apresentação das propostas para a experimentação clínica discutidas com a Anvisa e a OMS, para a vacina dupla viral de Bio-Manguinhos, e os estudos clínicos realizados.

O artigo publicado do estudo clínico da vacina tríplice viral, será utilizado como referência para métodos e resultados desta vacina. Os métodos e resultados dos estudos com a vacina dupla viral ainda não foram publicados, e, portanto, serão detalhados neste trabalho.

6.2 PLANEJAMENTO DO DESENVOLVIMENTO CLÍNICO DA VACINA DUPLA VIRAL, PARA SARAMPO E RUBÉOLA, DE BIO-MANGUINHOS

Em 2013, para atender ao Plano Estratégico da OMS de eliminação global do sarampo e da rubéola, e considerando que existia apenas um fabricante de vacina para sarampo e rubéola no mundo, a Fundação Bill e Melinda Gates propôs a Bio-Manguinhos / Fiocruz, produtor da vacina TVV (sarampo, caxumba e rubéola), o financiamento para o desenvolvimento de uma vacina dupla viral. Com a expertise no desenvolvimento da vacina tríplice viral, e com a autorização da GSK para o uso das cepas das vacinas para sarampo e rubéola, Bio-Manguinhos iniciou o planejamento da sua vacina para sarampo e rubéola. A meta era fornecer, até 2017, 30 milhões de doses por ano, principalmente para países africanos, mas também asiáticos e latino-americanos (OMS, 2012; Dados não publicados; BBC News, 2013; Portal Fiocruz, 2017).

Em novembro de 2013, foi elaborada a primeira proposta do plano de desenvolvimento clínico da vacina. Tal plano previa um estudo clínico de fase I no Brasil, e um estudo clínico de fase II/III na África. O estudo de fase I seria um ensaio clínico controlado, randomizado, duplo cego, para avaliar a segurança da vacina. Seriam vacinados sessenta adultos, saudáveis, de 18 a 49 anos, sendo 30 no grupo da vacina BIOMR, e 30 no grupo da vacina dupla viral comercial.

O estudo de fase II/III seria um ensaio clínico controlado, randomizado, duplo cego, de não inferioridade, e com avaliação da consistência clínica entre os lotes. Seriam vacinados 3300 participantes, estratificados em três faixas etárias, seguindo um de-escalamento racional, 18 a 9 anos, 8 a 2 anos, e 23 a 9 meses. Seriam administradas duas doses das vacinas nas crianças de 9 meses a 2 anos de idade, porém, os outros estratos etários receberiam apenas uma dose das vacinas. Este estudo estava previsto para ser realizado em centros de pesquisa na Tanzânia e Moçambique. O comparador seria a vacina comercial disponível para dupla viral na África. Um acompanhamento para a avaliação de segurança durante 6 meses após a vacinação, e de duração da imunidade após 12 meses, estava previsto em uma submostra, e seriam apresentados à Anvisa após a submissão do dossiê para registro.

No estudo de fase II/III, para o cálculo do tamanho amostral da segurança e reatogenicidade, foram considerados os seguintes parâmetros: diferença de 1%, razão de alocação de 3:1, e poder estatístico de 80%. A amostra mínima seria de 677 participantes por grupo de intervenção, resultando no total de 2.708 participantes do estudo.

O cálculo do tamanho da amostra para segurança seguiu a recomendação das diretrizes da OMS para a pré-qualificação de vacinas (OMS, 2016), considerando uma frequência de 1 evento adverso por 100 pacientes para vacinas dupla viral (sarampo e rubéola).

Para a avaliação da imunogenicidade, a avaliação da consistência entre lotes considerou a soroconversão de 90,16%, limites do intervalo de confiança de $\pm 10\%$, razão de alocação de 1:1. Com uma amostra mínima de 210 participantes de pesquisa em cada grupo de intervenção para cada estrato, resultou em 2520 participantes no total. Para a não-inferioridade, foram considerados como parâmetros uma soroconversão de 90,16%, poder estatístico de 80%, razão de alocação de 3:1 e não-inferioridade de 10%. A amostra mínima seria de 93 participantes no grupo de referência e 279 no grupo experimental, por estrato, resultando em 1116 participantes no total. Considerando o maior tamanho amostral, 2708, e adicionando 20% de prováveis perdas de participantes, a amostral final ficou com 3300 participantes.

A proposta dos estudos clínicos foi apresentada à Anvisa em reunião de parlatório em março de 2014. A Anvisa orientou que fizéssemos o estudo de fase I sem grupo controle, e para o estudo de fase II/III, que fosse utilizada uma vacina dupla viral com registro em uma das seguintes agências regulatórias, *European Medicines Agency (EMA)*, *Therapeutic Goods Administration*, da Austrália, e *Public Health Agency Canada*, para ser utilizada como comparador, uma vez que a vacina do *Serum Institute of India* não tinha registro na Anvisa (Documento confidencial).

Em julho de 2014, foi feita uma consulta informal à OMS, através de correio eletrônico, sobre as propostas dos estudos clínicos apresentados à Anvisa. Um membro da equipe de pré-qualificação de vacinas na OMS respondeu questionando se os lotes dos estudos clínicos tinham sido produzidos em escala comercial, porque era uma exigência da OMS, incluindo a avaliação da consistência clínica entre os lotes. Ele questionou ainda se consideraríamos análises em um subgrupo de participantes soropositivos para HIV, vacinados no estudo, pois a OMS considerava que dados sobre esta população são sempre úteis.

Em abril de 2015 foi realizada mais uma reunião de parlatório na Anvisa, quando foi solicitado o uso dos dados da avaliação da consistência clínica entre os lotes, resultantes do estudo de fase III da vacina tríplice viral de Bio-Manguinhos (SANTOS *et al.*, 2019), e a Anvisa orientou que consultássemos a OMS.

Em julho de 2015, o plano de desenvolvimento clínico foi apresentado por Bio-Manguinhos à OMS, em Genebra, com a participação da OPAS, Anvisa e FBMG na reunião. O plano apresentado à OMS previa além do estudo de fase I no Brasil, um estudo de fase I também na África, para atender à uma exigência da agência regulatória local, de avaliação da segurança da vacina em sua população, antes do estudo de fase II/III.

Na ata da reunião consta que o ensaio clínico de fase I seria realizado apenas no Brasil. A OMS solicitou a inclusão de uma segunda dose da vacina dupla viral em todas as faixas etárias na fase II / III. Por esse motivo, a segunda dose da vacina deveria ser adicionada, também, no estudo de fase I. Visto que o protocolo do estudo de fase I já tinha sido aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa, do Instituto de Infectologia Evandro Chagas, e pela ANVISA, foi necessária uma emenda no protocolo para adicionar a segunda dose, e feita nova submissão ética e regulatória. A ANVISA concordou com uma rápida revisão da emenda do protocolo, após a aprovação ética. Foi acordado que seria incluída a avaliação de vacinação concomitante para vacinas normalmente administradas entre 9 e 18 meses de idade. A vacina de controle seria a vacina dupla viral do *Serum Institute of India*. Um membro da OMS recomendou que seria necessário esclarecer se seria feito teste de HIV, na fase II/III, porém foi informado que não haveria teste de HIV como critério de elegibilidade. Os participantes ou seus responsáveis seriam questionados sobre infecção conhecida por HIV, ou caso não soubessem informar, poderia haver consulta aos prontuários médicos. Bio-Manguinhos propôs a consolidação dos estratos etários de 2-9 anos e 10-18 anos, em um único estrato, de 2 a 18 anos. A ANVISA solicitou o racional científico para demonstrar que não havia diferença na resposta imunológica à vacina dupla viral em participantes do estrato de 2 a 18 anos, para justificar o estrato único.

Simultaneamente a estas reuniões com a Anvisa e à OMS, os lotes da vacina dupla viral para os estudos clínicos eram produzidos por Bio-Manguinhos, e testes de qualidade nos lotes eram feitos, como potência, esterilidade e estabilidade, segundo exigências da ANVISA (ANVISA, 2015).

Em setembro de 2015 começava o estudo clínico de fase I.

Protocolo do estudo aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa do Instituto Nacional de Infectologia – INI/Fiocruz, em 11/08/2014. Número do parecer: 726.247 CAAE:32288614.3.0000.5262, e aprovado pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária – ANVISA. Expediente do CE: 0122734153, em 09/02/2015. O estudo foi registrado no site Clinical Trials. gov: NCT02196285, e na Plataforma de Registro Brasileiro de Ensaios Clínicos (REBEC): REQ:2765.

No início de 2016, a FBMG comunicou que provavelmente não iria mais financiar o estudo de fase II/III. A demora da comunicação da decisão trouxe preocupação quanto ao início do estudo de fase II / III, o que poderia representar um impacto dramático no compromisso com a entrega da vacina dupla viral por Bio-Manguinhos.

A FBMG informou que não financiaria o estudo de fase II/III, e Bio-Manguinhos buscou alternativas, junto à Anvisa, para a realização do estudo no Brasil.

Em 2017 o protocolo do estudo de fase II/III foi submetido à apreciação ética e regulatória, e a nova proposta do estudo foi enviada à OMS, por correio eletrônico. Um membro do grupo de pré-qualificação de vacinas da OMS respondeu sugerindo a avaliação da imunogenicidade com duas doses da vacina dupla viral, uma vez que o esquema vacinal recomendado é de duas doses; solicitando a justificativa de inclusão de lactentes de 11 meses, e não de 9 a 12 meses, e questionando se os lotes utilizados no estudo de fase III da vacina tríplice viral tinham sido produzidos em escala comercial ou piloto.

Em novembro de 2018 começava o estudo de fase II/III.

O protocolo do estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) da Liga Norte Riograndense contra o Câncer - CAAE:66513817100005293, pelo CEP da Secretaria Municipal de Saúde do Rio de Janeiro – CAAE: 66513817120015279, e pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária – ANVISA, expediente do CE: 36/2018. O estudo foi registrado na plataforma internacional para registro de ensaios clínicos, Clinical Trials. gov: NCT 03148990.

6.3 FASE I: ESTUDO DE SEGURANÇA E IMUNOGENICIDADE, DE VACINA DUPLA VIRAL (MR) PARA SARAMPO E RUBÉOLA EM ADULTOS JOVENS

6.3.1 Objetivos

Objetivos primários

Avaliar a segurança e tolerabilidade da vacina contra sarampo e rubéola de Bio-Manguinhos/Fiocruz para uso em seres humanos.

Avaliar a imunogenicidade da vacina contra sarampo e rubéola de Bio-Manguinhos em adultos jovens.

Objetivos específicos

Avaliar a frequência/intensidade de eventos adversos ocorridos até 30 dias após a primeira e a segunda doses da vacina.

Avaliar a obtenção de títulos médios geométricos de anticorpos após a primeira e a segunda doses da vacina e a razão pós vacinação / pré-vacinação.

6.3.2 Delineamento do estudo

Ensaio clínico de fase I, não controlado, onde 30 participantes receberam duas doses da vacina dupla viral experimental produzida por Bio-Manguinhos/FIOCRUZ, com intervalo mínimo de 42 dias entre as doses.

6.3.3 População de estudo

A população do estudo foi composta por 30 adultos, saudáveis, do sexo masculino, de 18 a 49 anos de idade, que residiam no Estado do Rio de Janeiro e que preencheram os critérios de elegibilidade descritos abaixo:

Critérios de inclusão:

1. Homens.
2. Idade entre 18 e 49 anos.
3. Disposto a fornecer nome, endereço, telefone e outras informações para que se

possa entrar em contato com a pessoa, caso necessário (exemplos: em caso de falta à visita marcada, contato para confirmação de agendamento de visita, notificações urgentes de segurança).

4. Disposto a seguir estritamente o protocolo do estudo.
5. Capacidade de entender e assinar o termo de consentimento livre e esclarecido.
6. Entender a impossibilidade de participar de outro ensaio clínico durante o tempo em que estiver participando do estudo até 6 meses depois.
7. Nível intelectual que permita o preenchimento das fichas para registro de sintomas em casa.
8. Aceitação para testagem sorológica para o HIV, HBV e HCV.
9. Estar em boa saúde, sem história médica significativa.
10. Exame físico da triagem sem alterações clínicas significantes.
11. Resultados de exames laboratoriais (hematológico, testes de função hepática e renal e EAS) da triagem dentro dos limites de normalidade estabelecidos pelo laboratório ou valores anormais classificados como grau 1 ou 2, a critério médico.

Observação: Considerando que (1) o perfil de reatogenicidade da combinação MR era bem conhecido e semelhante ao da combinação tríplice viral; (2) que o desfecho principal do estudo deriva da análise de segurança de uma combinação vacinal já existente, com o objetivo de avaliar o perfil de reatogenicidade da vacina MR de Bio-Manguinhos, como etapa anterior à sua avaliação na população-alvo da vacina; (3) que o número de participantes dos estudos de fase 1 é necessariamente dimensionado para detecção de grandes diferenças, plausíveis, porém improváveis, na frequência de eventos adversos da vacina MR de Bio-Manguinhos comparada à vacina tríplice viral; (4) que as coberturas com vacinação de rotina e em campanhas de vacinação nos últimos anos no Brasil reduziram substancialmente a proporção de adultos jovens soronegativos para sarampo ou para rubéola; (5) que a documentação dos antecedentes vacinais frequentemente não estão disponíveis e as informações orais são imprecisas; optou-se por não considerar a situação sorológica ou a informação sobre os antecedentes de vacinação como critério de elegibilidade para o estudo. A escassez de soronegativos poderia inviabilizar o estudo, cujo foco é segurança. No escopo de estudos de fase 1, considera-se que a segurança da vacina pode ser avaliada em indivíduos previamente expostos à vacinação.

Critérios de exclusão:

1. Antecedentes de reação adversa grave a qualquer vacinação, tal como dificuldade respiratória, angioedema e anafilaxia.
2. Doença aguda ou crônica, como diabetes, cardiopatia, hipertensão arterial sistêmica.
3. Uso de injeções antialérgicas com antígenos num prazo de 14 dias ou menos antes da vacinação.
4. Uso de imunoglobulina nos últimos 12 meses antes da vacinação.
5. Uso de produtos sanguíneos nos últimos 12 meses antes da vacinação.
6. Uso de qualquer tipo de vacina 30 dias antes da primeira dose da vacinação com a vacina dupla viral.
7. Uso crônico de alguma medicação, exceto medicamentos homeopáticos, e triviais como soro fisiológico de uso nasal e vitaminas.
8. Uso prévio, nos últimos 6 meses, de medicação imunossupressora ou citotóxica, São aceitáveis os indivíduos que tenham feito uso desse tipo de medicação em doses não imunossupressoras, como corticóide nasal para rinite alérgica ou corticóide tópico para dermatite não complicada, há mais de 14 dias.
9. Uso de qualquer tipo de medicação em investigação em um período de 1 ano antes da vacinação.
10. Asma instável ou que tenha requerido cuidados urgentes, hospitalização ou intubação nos últimos 2 anos, ou que requeira uso de corticóide oral ou intravenoso.
11. Doenças neurológicas, cardiovasculares, respiratórias, hepáticas, renais, hematológicas, reumatológicas ou autoimunes, clinicamente significantes, isto é, a critério do médico do estudo clínico
12. Coagulopatias diagnosticadas por um médico ou relato de fragilidade capilar (ex. hematomas ou sangramentos sem causa justificável).
13. Convulsões, exceto as que tenham sido por febre, antes dos 2 anos de idade.
14. Doença psiquiátrica que dificulte adesão ao protocolo, tais como psicose, neuroses obsessivo-compulsivas, doença bipolar em tratamento, doenças que requeiram tratamento com lítio e ideias suicidas nos últimos 5 anos antes da inclusão.
15. Doença maligna ativa (exemplo: qualquer tipo de câncer) ou tratada que possa recorrer durante o estudo.
16. Asplenia (ausência de baço ou remoção do mesmo).
17. HIV positivo no exame de triagem

18. Sorologia positiva para hepatite C no exame de triagem.
19. Antígeno HBs positivo no exame de triagem.
20. Abuso de álcool (critério de CAGE), usado para detecção de bebedores abusivos ou alcoólatras.
21. Abuso de drogas ilícitas, a critério médico.
22. Imunodeficiência congênita ou adquirida.

Alergia aos componentes da vacina, como ovo, neomicina e gelatina.

6.3.4 Vacina a ser utilizada

Foram administradas 2 doses da vacina dupla viral de Bio-Manguinhos, com intervalo de 42 dias entre as doses.

Fórmula e apresentação da Vacina Dupla Viral de Bio-Manguinhos:

A vacina dupla viral (SR) teve a mesma composição, cepas vacinais, e mesmo método de produção da vacina tríplice viral (sarampo, caxumba e rubéola) da GlaxoSmithKline/Bio-Manguinhos, que estava em fase final da transferência de tecnologia para Bio-Manguinhos. Atualmente, Bio-Manguinhos já faz todo o processo de produção da vacina tríplice viral, distribui, e acompanha os eventos adversos notificados – Farmacovigilância.

As cepas da vacina dupla viral são a Wistar RA27/3 contra rubéola, e cepa Schwarz da vacina contra o sarampo.

A vacina contra sarampo foi produzida em cultura de fibroblastos de embriões de galinha (CEF), derivados de ovos produzidos por ninhadas livres de patógenos específicos (SPF), e o componente da vacina contra rubéola foi produzido em cultura da cepa celular MRC-5, que são células diploides humanas.

A vacina dupla viral utilizada no estudo é de vírus vivo, atenuado, e tem a apresentação multidoso (10 doses/frasco) e a dose administrada foi de 0,5mL. A vacina é apresentada como um liofilizado esbranquiçado a ligeiramente rosa, em um frasco-ampola de vidro. O diluente estéril é claro e incolor. A vacina reconstituída pode variar na coloração, indo de laranja-claro a vermelho-claro, devido à pequena variação de seu pH, sem perda de potência da vacina.

Os lotes da vacina dupla viral, suas potências, e datas fabricação e validade, utilizados no estudo clínico foram:

Lote Vacina: 14OEXVMJ02, fabricação:10/14 e validade: 10/16.

Potência do sarampo: 5,21 log₁₀ CCID₅₀/mL

Potência da rubéola: 4,62 log₁₀ CCID₅₀/mL

Lote Diluente: 14PEXDMJ25, fabricação: 11/2014 e validade: 11/2019

Além dos componentes sarampo e rubéola, a vacina é composta por albumina humana, lactose, sorbitol, manitol, sulfato de neomicina e aminoácidos. O diluente é água destilada estéril e apirogênica (qualidade injetável).

A vacina dupla viral é apresentada em frasco-ampola de 10 doses e ampola diluente. A via de administração foi a subcutânea e foi administrada no braço esquerdo, região do músculo deltoide. Cada frasco de vacina foi identificado com um número (1 a 30, pois foram 30 participantes no estudo), que foi o número de identificação do participante no estudo. Apesar da apresentação ser de 10 doses por frasco, apenas 1 dose foi utilizada por participante (um frasco multidose por participante e 1 dose deste frasco por participante) e administrada imediatamente após a reconstituição da mesma. O frasco com as 9 doses restantes foi guardado para posterior contabilização do produto investigacional do estudo clínico e correto descarte. Cada participante teve 2 frascos identificados com seu número no estudo, tendo em vista as 2 doses da vacina dupla viral, previstas na metodologia do estudo. Foram reservados 20 frascos reservas, como plano de contingência para situações como queda e quebra do frasco.

6.3.5 Desfechos de interesse

- Frequência e intensidade de eventos adversos ocorridos até 30 dias após a primeira e a segunda doses da vacina.
- Títulos médios geométricos de anticorpos após a primeira e a segunda doses da vacina, e a razão de títulos pós-vacinação / pré-vacinação, e proporção de soropositividade

Foram realizadas quatro formas de acompanhamento da ocorrência de eventos adversos:

- Diário para anotação de eventos adversos do participante, no dia zero (D0), dia da vacinação, até o 10º dia após a vacinação – preenchido pelos participantes;
- Ficha de avaliação de eventos adversos, do 11º ao 30º dia após a vacinação – preenchida pelos participantes;

- Ficha de anotação de eventos adversos pós-vacinal obtida por telefonemas aos participantes - preenchida por profissional do estudo, que realizou contato telefônico.
- Registro no prontuário médico dos participantes – preenchido pelo médico do estudo durante as consultas médicas.

O diário de eventos adversos visou o registro dos eventos adversos prováveis, também chamados de solicitados: eventos locais como dor, eritema, edema no local da administração da vacina; e eventos sistêmicos, como hipertermia, sonolência, exantema. Havia também um espaço para descrição dos eventos não solicitados. A ficha para anotação dos eventos adversos de 11° ao 30°, e a ficha de eventos adversos, utilizada para registro das informações obtidas no contato telefônico, tinha um campo aberto, para registro de eventos adversos não solicitados. Durante a visita para a vacinação, os participantes foram instruídos quanto ao preenchimento do diário de eventos adversos, e receberam orientação sobre a aferição da temperatura axilar com termômetro de mercúrio, que deveria ser feita no mesmo horário do dia, pela manhã, por 10 dias seguidos (dia da vacinação e mais 10 dias) e a qualquer dia ou hora que o participante julgasse estar febril.

O diário e as fichas foram revisados pelos coordenadores do centro de pesquisa, e posteriormente pelos monitores do estudo, antes das informações serem inseridas no banco de dados.

Durante as visitas de seguimento pós-vacinação, foi realizado um exame clínico dirigido para investigação de sinais/sintomas específicos referidos pelos participantes.

Havia uma pequena farmácia de medicamentos e equipamentos de emergência na sala de repouso dos participantes. Havia estrutura hospitalar disponível adequada ao atendimento de evento adverso grave.

Os eventos adversos do diário de eventos adversos, como edema e eritema, foram graduados segundo a tabela do *Guidance for Industry Toxicity Grading Scale for Healthy Adult and Adolescent Volunteers Enrolled in Preventive Vaccine Clinical Trials*, 2007, do *Food and Drug Administration* (FDA, 2007).

O nódulo foi apresentado em intervalos determinados pelo líder científico. Pus, calor no local da vacinação e cansaço foram apresentados como “presente ou ausente”. Dor no local da vacinação, dor de cabeça e mialgia foram classificados segundo a tabela de intensidade presente no diário de evento adverso (leve – não interferiu nas atividades diárias (trabalho e lazer); moderada - interferiu nas atividades diárias (trabalho e lazer); intensa - não conseguiu realizar

atividades diárias (trabalho e lazer) e muito intensa – buscou atendimento médico). Eventos adversos como vômitos/náuseas foram classificados de acordo com a frequência – 1 a 2 vezes em 24 horas, mais de 2 vezes em 24 horas, se necessitou de atendimento médico e se ficou internado. Exantema foi classificado como: somente no rosto, rosto e tronco, rosto, tronco e membros e internação hospitalar. A temperatura axilar $\geq 37.5^{\circ}\text{C}$ e $< 37.9^{\circ}\text{C}$ foi classificada como febre baixa, e a graduação da febre seguiu a tabela do FDA para classificação de eventos adversos pós-vacinais em ensaios clínicos, quando acima de 38°C (FDA, 2007).

Os eventos adversos solicitados foram definidos de acordo com a bula da vacina tríplice viral de Bio-Manguinhos, e com o Manual de Vigilância Epidemiológica de Eventos Adversos Pós-Vacinação do Ministério da Saúde, 2014.

Outros eventos adversos, como alteração de sinais vitais e alterações laboratoriais, foram classificados de acordo com a tabela do FDA e caso não estivessem previstos na tabela, foram classificados como dentro do valor de referência ou não, de acordo com os parâmetros do laboratório. Além disso, os eventos adversos foram classificados como grave ou não grave, de acordo com a classificação de Boas Práticas Clínicas: Documento das Américas, 2005, e suas causalidades foram avaliadas, de acordo com o Manual para Investigação de Eventos Adversos Após Vacinação da OMS, 2014, baseado na classificação de eventos adversos do CIOMS, 2005.

A avaliação da imunogenicidade para sarampo e rubéola foi realizada pela metodologia do ensaio imunoenzimático (ELISA), no Laboratório de Vírus Respiratório e Sarampo – Instituto Oswaldo Cruz/Fiocruz. Foram efetuadas 4 coletas de sangue venoso:

1. Pré-vacinal: antes da administração da primeira dose da vacina dupla viral - Coleta 1 – avaliação de testes de triagem como hemograma, bioquímica, coagulograma e sorologia e imunogenicidade (ELISA para sarampo e rubéola).
2. Pós-vacinal 1: 48 a 120 horas após a primeira dose da vacina dupla viral - Coleta 2 – avaliação de hemograma, bioquímica e coagulograma para avaliar segurança e reatogenicidade.
3. Pós-vacinal 2: com intervalo mínimo de 42, e máximo de 51 dias, após a primeira dose da vacina dupla viral - Coleta 3 – avaliação de imunogenicidade (sorologia, ELISA, para sarampo e rubéola)
4. Pós-vacinal 3: com intervalo mínimo de 42, e máximo de 51 dias, após a segunda dose da vacina dupla viral - Coleta 4 – avaliação de imunogenicidade (sorologia, ELISA, para sarampo e rubéola).

6.3.6 Amostragem

Uma amostra de 30 participantes foi definida com base na necessidade de restringir ao mínimo a exposição de seres humanos a uma “vacina-candidata” na fase inicial de desenvolvimento, ao mesmo tempo que permita detectar reações adversas cuja gravidade impedisse os testes subsequentes, e que fornecesse dados iniciais sobre imunogenicidade.

6.3.7 Análise interina

O Comitê Independente de Monitoramento de Dados (CIMD) era informado das análises preliminares conduzidas, à medida que os dados clínicos e laboratoriais estivessem disponíveis. Este mesmo Comitê foi responsável pela análise de eventos adversos graves que ocorreram. Visando garantir a segurança dos participantes e agilidade operacional ao estudo, foi adotada a estratégia seguinte:

Após a vacinação de 10 indivíduos, houve uma parada no estudo para avaliar todos os participantes até então incluídos no estudo. Avaliou-se eventos adversos locais e sistêmicos, durante 10 dias.

O Comitê Independente de Monitoramento de Dados foi favorável à continuação do estudo. O relatório das análises e o parecer do Comitê foram enviados ao CEP do Instituto Nacional de Infectologia (INI) e à Anvisa.

6.3.8 Plano de análise de dados

A análise univariada das características sócio demográficas e estado sorológico pré-imunização foi apresentada para caracterização geral do grupo estudado. Foram construídos quadros com o número de indivíduos testados e o número de eventos adversos locais e sistêmicos observados para o grupo estudado. Os dados de reatogenicidade foram sumarizados em tabelas de frequência de sinais e sintomas. Foi estimada a proporção de participantes com pelo menos um evento adverso local ou sistêmico e suas categorias de intensidade ou gravidade. Foi determinada a percentagem de participantes com um relato de qualquer sintoma (solicitado ou não solicitado) durante os 30 dias de seguimento, após a vacinação. Foram tabuladas as percentagens de participantes com eventos adversos (para a incidência global de qualquer sintoma, de quaisquer sintomas locais e de quaisquer sintomas gerais).

A análise de imunogenicidade foi realizada com a dosagem de imunoglobulinas do tipo G, IgG, contra sarampo e rubéola, através do ELISA, em amostras de soro coletadas antes da aplicação da vacina e 42 a 51 dias, após a vacinação. Foi utilizado o kit comercial para ELISA da Siemens - Enzygnost® IgG. Os resultados da densidade óptica foram convertidos em unidades internacionais ou unidades por mililitro de soro, usando a tabela fornecida pelo fabricante do kit e categorizados como negativos para sarampo e rubéola se <150 mIU/mL e <4.0 IU/mL, respectivamente. Estes *cut-offs* foram referidos em estudos com as vacinas contendo sarampo e rubéola.

Uma limitação esperada à análise de segurança e de imunogenicidade é a exposição prévia aos vírus alvos da vacinação, através de imunização relatada ou não, ou a exposição aos vírus selvagens, as quais foram discutidas no momento da apresentação dos resultados.

A vacina dupla viral de Bio-Manguinhos foi considerada segura após o término da fase I. Os resultados do estudo de fase I foram apresentados ao Comitê Independente de Monitoramento de Dados, e o relatório final foi enviado à Anvisa e ao CEP do INI. Como dois participantes apresentaram neutropenia após a 1ª dose da vacina dupla viral, apesar da rápida recuperação aos níveis anteriores, da visita pré-vacinação, o CIMD recomendou a avaliação de neutrófilos em uma subamostra de participantes, no início do estudo de fase II/III.

6.4 ENSAIO CLÍNICO DE FASE II/III PARA AVALIAÇÃO DE IMUNOGENICIDADE, REATOGENICIDADE E SEGURANÇA DA VACINA SARAMPO, RUBÉOLA, PRODUZIDA POR BIO-MANGUINHOS/FIOCRUZ (BIOMR), EM LACTENTES DE 11 MESES DE IDADE

6.4.1 Objetivos

Objetivos primários

- Avaliar a imunogenicidade, em termos de proporção de soroconversão, de uma dose da vacina BIOMR, em lactentes de 11 meses de idade, em relação à vacina tríplice viral, para os componentes sarampo e rubéola.
- Avaliar a reatogenicidade de uma dose da vacina BIOMR, em lactentes de 11 meses de idade.

Objetivos secundários

- Avaliar a imunogenicidade, em termos da média geométrica de títulos de anticorpos, de uma dose da vacina BIOMR, em lactentes de 11 meses de

idade, em relação à vacina tríplice viral, para os componentes sarampo e rubéola.

- Avaliar a segurança de uma dose da vacina BIOMR, em lactentes de 11 meses de idade, em relação à ocorrência de eventos adversos não solicitados nos 30 dias após a vacinação e eventos adversos graves ao longo da participação no estudo.

6.4.2 Delineamento do estudo

Ensaio clínico, controlado, randomizado e duplo cego, cuja hipótese principal foi que a vacina BIOMR é não inferior em termos da imunogenicidade ao comparador, a vacina tríplice viral de Bio-Manguinhos (BIOTVV), e tem perfil de reatogenicidade semelhante ao esperado para o seu comparador.

6.4.3 Participantes de pesquisa

Foram incluídos lactentes de ambos os sexos, com 11 meses de idade, residentes na área de abrangência do centro de pesquisa, e que se encaixaram nos critérios de elegibilidade. A inclusão estava condicionada à concordância do responsável legal pela criança com a participação no estudo, documentada a partir da assinatura do termo de consentimento livre e esclarecido.

6.4.4 Avaliação de elegibilidade

Critérios de inclusão

- Ambos os sexos.
- Boa saúde, sem história médica significativa.
- Idade de 11 meses no momento da aplicação da primeira dose das vacinas em estudo
- Disponibilidade para o seguimento durante todo o período do estudo.
- Disposição para fornecer nome, endereço, telefone e outras informações para que o pesquisador principal e sua equipe possam entrar em contato, caso necessário (exemplo: em caso de falta à visita marcada).
- Disposição para seguir estritamente o protocolo de estudo.
- Pelo menos um dos responsáveis legais pelos participantes de pesquisa deveria ter capacidade de entender e assinar o termo de consentimento livre e

esclarecido. Caso os responsáveis não fossem capazes de assinar por algum motivo, o TCLE poderia ser assinado por uma testemunha imparcial que tivesse acompanhado todo o procedimento.

- Responsáveis legais pelos participantes de pesquisa com capacidade de entender a impossibilidade da criança participar de outro ensaio clínico durante o tempo em que estiver participando do estudo.
- Nível intelectual do seu responsável legal que permitisse o preenchimento das fichas para registro de sinais e sintomas em casa.
- Ter feito vacina para febre amarela, há mais de 30 dias.

NOTA 1: Caso o participante não tivesse completado 30 dias de administração de vacina de febre amarela, poderia ser reagendado, desde que não ultrapassasse o limite de idade de 11 meses e 29 dias.

Critérios de exclusão

- Vacinação anterior contra sarampo e/ou rubéola.
- História pessoal de sarampo e/ou rubéola.
- História pessoal de choque anafilático, asma, urticária ou outra reação de hipersensibilidade a vacinações anteriores, ou que tenham alergia ou hipersensibilidade aos componentes da vacina do estudo.
- Uso de injeções antialérgicas com antígenos num prazo de 14 dias ou menos antes da vacinação.
- Uso de imunoglobulina nos últimos 11 meses antes da vacinação.
- Uso de produtos sanguíneos nos últimos 11 meses antes da vacinação.
- Uso crônico de alguma medicação, a critério médico do investigador principal.
- Uso prévio de medicação imunossupressora ou citotóxica. Foram aceitos os lactentes que tivessem feito uso desse tipo de medicação em doses não imunossupressoras há mais de 6 meses, como corticoide nasal para rinite alérgica ou corticoide tópico para dermatite não complicada.
- Uso de terapia sistêmica com altas doses de esteroides (por exemplo, 1 mg/kg/dia de prednisona por pelo menos 14 dias antes da vacinação, ou

equivalente) ou histórico de uso crônico de corticosteroides inalados de alta potência (por exemplo, 800 µg por dia de fluticasona).

- Uso de qualquer tipo de medicação em ensaio clínico em um período de 12 meses antes da vacinação.
 - História pessoal de doenças neurológicas, cardiovasculares, respiratórias, hepáticas, renais, hematológicas, reumatológicas ou autoimunes, clinicamente significantes.
 - História pessoal de coagulopatias diagnosticadas por um médico ou relato de fragilidade capilar (ex. hematomas ou sangramentos sem causa justificável).
 - História pessoal de convulsões.
 - História pessoal de doença maligna ativa (exemplo: qualquer tipo de câncer) ou tratada que possa recorrer durante o estudo.
 - História pessoal de anemia falciforme.
 - Asplenia (ausência de baço ou remoção do mesmo).
 - HIV positivo ou história de alguma doença imunossupressora.
 - Presença de qualquer transtorno que, na opinião do pesquisador principal, possa interferir na avaliação dos objetivos do estudo.
 - Responsável legal com capacidade limitada de adesão ao estudo, de acordo com avaliação do investigador.
- Impossibilidade de coleta de sangue para avaliação de base pré-vacinal (*baseline*).

6.4.5 Produtos em investigação

Foram utilizados dois produtos em investigação: a vacina experimental e o seu comparador, utilizado para avaliação dos desfechos principais.

- **Medicamento experimental** – Vacina sarampo, rubéola produzida por Bio-Manguinhos (BIOMR).
- **Comparador** – Vacina para sarampo, caxumba e rubéola, registrada por Bio-Manguinhos e incluída no calendário vacinal das crianças pelo PNI (TVV).

A vacina tetra viral (vacina comercial para sarampo, caxumba, rubéola e varicela ou MMRV) foi administrada aos 12 e 15 meses de idade, como complemento aos esquemas vacinais. O PNI recomenda 1 dose da vacina tríplice viral aos 12 meses, 1 dose da vacina tetra viral aos 15 meses, e uma dose da vacina para varicela aos 4 anos. A administração de duas

doses da vacina tetra viral aos 12 e 15 meses, atendeu ao número de doses preconizadas pelo PNI, estava de acordo com a indicação da bula do fabricante da vacina tetra viral, e cumpriu o esquema de imunização para varicela antes de 2 anos de idade. Este procedimento do estudo foi avaliado como um benefício ao participante de pesquisa, e teve aprovação do CEP.

Desta forma, ao final do estudo, se formaram dois grupos de participantes:

- que receberam aos 11 meses de idade a vacina dupla viral, e aos 12 e 15 meses a vacina tetra viral, receberam no total 3 doses para sarampo, 3 doses para rubéola, 2 doses para caxumba e 2 doses para varicela.
- que receberam aos 11 meses de idade a vacina tríplice viral, e aos 12 e 15 meses a vacina tetra viral, receberam no total 3 doses de sarampo, 3 doses de rubéola, 3 doses de caxumba e 2 doses de varicela.

6.4.6 Formulação, embalagem e rotulagem

Vacina experimental (BIOMR)

A vacina dupla viral (BIOMR) é de vírus vivo atenuado, apresentação multidose (10 doses/frascos), e a dose a ser administrada é de 0,5mL. A vacina é liofilizada para reconstituição com o diluente estéril fornecido. A vacina tem a mesma composição, cepas vacinais (sarampo e rubéola), e mesmo método de produção da vacina tríplice viral, de Bio-Manguinhos. As cepas são a Wistar RA 27/3 contra rubéola e cepa Schwarz contra o sarampo. A vacina dupla viral utilizada no estudo de fase II/III teve o mesmo desenvolvimento da vacina utilizada na fase I, a única diferença foram os lotes utilizados em cada fase.

A vacina dupla viral foi aplicada com a técnica recomendada pelo PNI, isto é, por via subcutânea (SC), na face anterolateral do braço direito, na altura do músculo deltoide, utilizando agulhas 13x4,5mm conforme orientação do PNI /MS.

O lote da vacina dupla viral, suas potências, e datas fabricação e validade, utilizados no estudo clínico foram:

Dupla Viral de Bio-Manguinhos: 176EPVMJ01, fabricação: 06/17, validade: 06/19

Potência do sarampo: 4,72 log₁₀ CCID₅₀/mL

Potência da rubéola: 4,97 log₁₀ CCID₅₀/mL

Diluente: 187DWI031Z, fabricação: 07/18 e validade: 07/23

Excipientes da vacina dupla viral: albumina humana, lactose, sorbitol, manitol, sulfato de neomicina e aminoácidos.

Diluyente da vacina dupla viral: Água destilada estéril e apirogênica (qualidade injetável).

A vacina para sarampo que será utilizada é produzida em cultura de fibroblastos de embriões de galinha (CEF), derivados de ovos produzidos por ninhadas livres de patógenos específicos (SPF) e o componente da vacina para rubéola será produzido em cultura da cepa celular MRC-5 (diploides humanas).

Comparador (TVV)

A vacina tríplice viral utilizada no estudo é de vírus vivo, atenuado, apresentação multidose (10 doses/frascos), e a dose a ser administrada é de 0,5mL. A vacina é liofilizada para reconstituição com o diluyente estéril fornecido. A vacina reconstituída pode variar na coloração, indo de laranja-claro a vermelho-claro, devido à pequena variação de seu pH, sem perda de potência da vacina. A vacina tríplice viral foi aplicada com a técnica recomendada pelo PNI, isto é, por via subcutânea (SC), na face anterolateral do braço direito, na altura do músculo deltoide, utilizando agulhas 13x4,5mm conforme orientação do PNI /MS.

A cepa do sarampo é a Schwarz, da rubéola é a RA 27/3, e da caxumba é a RIT 4385.

Os lotes da vacina tríplice viral, suas potências, e datas fabricação e validade, utilizados no estudo clínico foram:

Tríplice viral de Bio-Manguinhos: 187VVA058Z, fabricação: 07/18 e validade: 07/20

Potência do sarampo: 5,18 log₁₀ CCID₅₀/mL

Potência da rubéola: 4,45 log₁₀ CCID₅₀/mL

Potência da caxumba: 5,84 log₁₀ CCID₅₀/mL

Diluyente: 186DWI031Z, fabricação 06/18, validade: 06/23

Excipientes: Albumina humana, lactose, sorbitol, manitol, sulfato de neomicina e aminoácidos.

Diluyente: Água destilada estéril e apirogênica (qualidade injetável).

A vacina para sarampo e caxumba utilizada foi produzida em cultura de fibroblastos de embriões de galinha (CEF), derivados de ovos produzidos por ninhadas livres de patógenos específicos (SPF), enquanto o componente rubéola foi produzido em cultura da cepa celular MRC-5, células diploides humanas.

Para ambos os produtos em investigação (vacina experimental, BIOMR, e seu comparador, BIOTVV), os frascos de vacinas foram rotulados com números de identificação dos participantes (PIDs), correspondentes à lista de randomização. Os frascos e seus respectivos diluentes foram acondicionados conjuntamente em embalagens secundárias, também identificadas pelos PIDs, de modo a garantir o cegamento do estudo.

Vacina sarampo, caxumba, rubéola e varicela (tetra viral)

A vacina tetra viral é apresentada sob a forma de pó liofilizado para reconstituição com diluente (0,5mL). A administração foi feita por via subcutânea na região do músculo deltoide direito.

A composição da vacina tetra viral é a cepa do sarampo é a Schwarz, da rubéola é a RA 27/3, da caxumba é a RIT 4385, e da varicela é a OKA.

Os excipientes são lactose anidra, sorbitol, manitol, aminoácidos e água para injeção. O diluente é água destilada estéril e apirogênica (qualidade injetável).

Os lotes da vacina tetra viral, e datas fabricação e validade, utilizados no estudo clínico foram:

Tetra viral de Bio-Manguinhos: 188VVV015Z, fabricação: 08/18, validade: 01/20

Diluente: 180DVV043Z, fabricação: 10/18, validade: 10/23

Tetra viral da GSK: A71CB280A (líofilo e diluente, fabricação: 03/18, validade: 08/19.

Embalagem e rotulagem

A vacina tetra viral (MMRV) administrada para os 2 grupos tinha a mesma composição. Por esse motivo, não houve necessidade de ser identificada por PID, permanecendo acondicionada em sua embalagem secundária.

6.4.7 Posologia e esquema vacinal

Tanto a vacina BIOMR, quanto o seu comparador (BIOTVV), foram aplicados na dose de 0,5 mL, por via subcutânea, no braço direito, região do músculo deltoide. Foi feita uma dose da vacina experimental ou do comparador, aos 11 meses de idade. Em seguida foram feitas 2 doses da vacina tetra viral (sarampo, caxumba, rubéola e varicela), uma com intervalo mínimo de 30 dias após a primeira intervenção, e outra 2 a 3 meses após a primeira dose da vacina tetra viral. O esquema vacinal está no Quadro 2.

Quadro 2: Esquema vacinal do estudo para as vacinas BIOMR, BIOTVV e treta viral

Vacina	Idade	Ordem da dose no esquema vacinal	Intervalo desejável entre as doses	Intervalo aceitável entre as doses
BIOMR ou BIOTVV	11 meses a 11 meses e 29 dias	Dose 1	0	0
Tetra viral	12 a 13 meses- 42 dias após a vacina BIOMR ou BIOTVV (30 a 51 dias)	Dose 2	42 dias	30 a 51 dias
Tetra viral	15 a 16 meses – 90 dias após a 1ª dose da tetra viral	Dose 3	132 dias	60 a 100 dias

Foi feita apenas 1 dose da vacina BIOMR ou BIOTVV, as quais estavam relacionadas aos desfechos do estudo. Como forma de garantir o cumprimento da recomendação do PNI de vacinação com 2 doses da vacina combinada sarampo, rubéola e caxumba, complementada por duas doses de varicela, foram aplicadas pelo estudo duas doses da vacina tetra viral para os 2 grupos de estudo, segundo os intervalos de tempo contidos no

6.4.8 Desfechos principais

Imunogenicidade

- Proporção de soroconversão, definida pela mudança do *status* de soronegativo (títulos de anticorpos IgG) para soropositivo, utilizando a metodologia ELISA, com pontos de corte estabelecidos pelo fabricante, em relação aos pré-vacinados e pós-vacinados, ou elevação de 4 vezes dos títulos pós vacinais após a 1ª dose de BIOMR ou BIOTVV, em relação aos pré-vacinados, para aqueles considerados soropositivos antes da vacinação.

Reatogenicidade

- Frequência e intensidade dos eventos adversos solicitados, ocorridos até 30 dias após a 1ª dose de BIOMR ou BIOTVV.

6.4.9 Desfechos secundários

Imunogenicidade

- Média geométrica dos títulos de anticorpos (TGM) para sarampo e rubéola, pré e pós-vacinais, para cada grupo vacinal, e a razão desses títulos após a 1ª dose de BIOMR ou BIOTVV.

Reatogenicidade

- Frequência, intensidade dos eventos adversos não solicitados, ocorridos até 30 dias após a 1ª dose de BIOMR ou BIOTVV.
- Frequência e causalidade de eventos adversos graves ocorridos ao longo da participação no estudo.

6.4.10 Análise de Imunogenicidade

Testes laboratoriais para avaliação de imunogenicidade

Os exames laboratoriais para imunogenicidade foram realizados a partir de amostras de sangue coletadas. Foram analisados os títulos de anticorpos de sarampo, caxumba, rubéola e varicela. A indução de anticorpos contra sarampo, caxumba, rubéola e varicela foi avaliada por meio do kit comercial da Siemens, para a realização do ensaio imunoenzimático (ELISA), através da detecção dos anticorpos IgG. Este método foi escolhido em função de sua confiabilidade, repetibilidade e uniformidade nos resultados obtidos em estudos anteriores, e por indicação na literatura científica para detecção de anticorpos anti-sarampo, anti-caxumba, anti-rubéola e anti-varicela. O Laboratório de Vírus Respiratório e Sarampo – Instituto Oswaldo Cruz/Fiocruz realizou os testes para a avaliação da imunogenicidade.

Os resultados foram classificados de acordo com os títulos de anticorpos, conforme abaixo:

Sarampo

Negativo: menor que 200 UI/L

Indeterminado: igual ou maior que 200 e menor que 275 UI/L

Positivo: igual ou maior que 275 UI/L

Rubéola

Negativo: menor que 8 UI/mL

Indeterminado: igual ou maior que 8 e menor que 11 UI/mL

Positivo: igual ou maior que 11 UI/mL

Caxumba

Negativo: menor que 16 UR/mL

Indeterminado: igual ou maior 16 e menor que 22 UR/mL

Positivo: igual ou maior que 22 UR/mL

Varicela

Negativo: menor que 80 UI/mL

Indeterminado: igual ou maior que 80 e menor que 110 UI/mL

Positivo: igual ou maior que 110 UI/mL

6.4.11 Monitorização de eventos adversos

6.4.11.1 Classificações dos eventos adversos

Inicialmente, os eventos adversos foram classificados em eventos adversos solicitados e não solicitados. Os eventos adversos solicitados foram apontados no diário de anotação de eventos adversos, cuja ocorrência foi objetivamente questionada ao responsável legal nos primeiros 10 dias após a vacinação (do dia 0 ao dia 10), período de maior frequência de reações adversas após a vacina tríplice viral, e foram classificados em eventos adversos locais e sistêmicos (descritos a seguir). Os eventos adversos não solicitados corresponderam a qualquer outro evento adverso ocorrido até 30 dias após a primeira dose de BIOMR ou TVV, período que ainda podem ocorrer reações adversas após a vacina tríplice viral, e que os eventos adversos poderão ter associação causal com a vacina dupla viral, devido à temporalidade.

6.4.11.2 Eventos adversos solicitados

- Locais: dor, eritema, edema, no local da vacinação
- Sistêmicos: sonolência, irritabilidade, perda de apetite, febre e exantema.

Os eventos adversos locais e sistêmicos foram anotados e graduados em uma escala de intensidade que varia entre 1 e 4 (FDA, 2007). Além disso, o evento adverso foi classificado em grave ou não grave.

Para os sintomas subjetivos, como dor local, foi adotada a escala a seguir:

- Grau 0, não teve nenhum sintoma;

- Grau 1, ou leve, significa presença de sintomas facilmente tolerados e sem interferir com atividades diárias;
- Grau 2, ou moderado, significa presença de desconforto suficiente para interferir em atividades diárias usuais;
- Grau 3, ou intenso, significa presença de eventos adversos em que o participante não consegue realizar atividades diárias usuais, ou necessite repouso, e busque atendimento médico;
- Grau 4, em que o voluntário teve algum evento adverso potencialmente ameaçador à vida, que necessitou atendimento hospitalar.

Para os sintomas que poderiam ser mensurados objetivamente, como vermelhidão, edema, o evento adverso foi medido com régua, e o grau de intensidade de 1 a 4 foi avaliado mediante comparação com uma escala pré-estabelecida (FDA, 2007).

O evento adverso grave foi classificado quanto à causalidade, pelos pesquisadores responsáveis pelos centros de pesquisa, em relacionado ou não relacionado à vacinação, de acordo com CIOMS/OMS 2005.

Definimos evento adverso grave como qualquer evento adverso que resulte em pelo menos uma das seguintes condições: hospitalização por mais de 24 horas, disfunção ou incapacidade significativa ou persistente, óbito e risco de morte (risco de morte - quando o evento adverso necessitou de intervenção imediata para evitar o óbito), ou qualquer outro evento, a critério médico, que prejudique o paciente ou necessite de intervenção para evitar a evolução para um dos desfechos acima. Neste último item encontram-se quaisquer eventos adversos considerados pelo médico assistente como grave ou com risco de morte como, por exemplo, convulsões, coma, ataxia cerebelar, paralisias, coagulação intravascular disseminada, petéquias difusamente distribuídas pelo corpo, choque anafilático, psicoses agudas e depressão intensa.

A febre foi classificada como a temperatura axilar igual ou maior que 37,5°C, aferida com termômetro digital.

6.4.12 Cálculo do tamanho amostral

O número de participantes que compôs a amostra do estudo foi calculado a fim de responder, com poder estatístico, os objetivos primários, quais sejam, avaliação da imunogenicidade da vacina BIOMR em relação à TVV, para os componentes sarampo e rubéola após a primeira dose; e reatogenicidade da vacina BIOMR, ambas em lactentes de 11 meses de idade.

Tamanho amostral para imunogenicidade

Para a avaliação da imunogenicidade, foi verificado se a vacina BIOMR foi não inferior à vacina TVV, no que tange à proporção de soroconversão, após uma dose. Portanto, o tamanho amostral para a avaliação da imunogenicidade utilizou o desenho de não inferioridade em seus cálculos.

A proporção de soroconversão da vacina de referência (TVV de Bio-Manguinhos), utilizada nos cálculos, foi definida com base nos resultados do estudo de fase III com essa vacina, realizado em Belém/PA, em 2015, e publicado em 2019 (SANTOS *et al.*, 2019). Os objetivos primários foram avaliar a imunogenicidade da vacina tríplice viral, em termos de proporção de soroconversão, entre crianças de 12 a 19 meses após a primeira dose da vacina. Tal estudo resultou em um percentual de 95,9% de soroconversão para sarampo e 97,2% para rubéola, obtendo uma taxa de 93,2% para o produto das soroconversões.

Como objetivo do presente estudo foi a avaliação da imunogenicidade em crianças de 11 meses de idade, foi realizado um filtro nos resultados do estudo supracitado, para a idade mínima daquele estudo (12 meses) de forma a verificar uma aproximação da proporção de soroconversão na faixa etária desejada, para referência do cálculo do tamanho amostral. A proporção de soroconversão do sarampo utilizada foi de 94,7% com intervalo de 95% de confiança de 93% a 96,3%, e rubéola de 97%, com intervalo de 95% de confiança de 96% a 98,2% (SANTOS *et al.*, 2019).

Pensando na soroconversão conjunta, para ser mais conservador, optou-se por utilizar como proporção, o produto dos limites inferiores dos intervalos de confiança de 95% das proporções de soroconversão de cada antígeno, sarampo e rubéola. Ou seja, assumiu-se para o cálculo amostral uma proporção de soroconversão para sarampo e rubéola de 88,88% ($92,94\% \times 95,63\% = 88,88\%$). Utilizando esse valor para a proporção, teremos poder estatístico para avaliar tanto a soroconversão conjunta, quanto a soroconversão individual de cada antígeno.

A margem de não inferioridade adotada é de 10%, de acordo com estudos anteriores com a vacina em teste e a repercussão clínica aceitável. Dessa forma, a vacina BIOMR é

considerada não-inferior à de referência, no que tange à imunogenicidade, se o limite inferior do intervalo de 95% de confiança da diferença das proporções de soroconversão for maior que -10%.

Assim, assumindo um desenho de não inferioridade com taxa de soroconversão de 88,88% para ambas as vacinas, razão de alocação 1:1, poder estatístico de 80%, margem de não inferioridade de 10% e nível de significância de 2,5%, as hipóteses que foram testadas no estudo são:

$$\left\{ \begin{array}{l} H_0: SC_{BIOMR} - SC_{TVV} \leq -0,10 \\ H_1: SC_{BIOMR} - SC_{TVV} > -0,10 \end{array} \right.$$

Onde:

H_0 representa a hipótese nula;

H_1 é a hipótese alternativa;

SC_{BIOMR} é a proporção de soroconversão da vacina BIOMR;

SC_{TVV} é a proporção soroconversão da vacina TVV.

A fórmula de cálculo para determinar o tamanho de amostra com poder de resposta considerando as premissas supracitadas segue o que é proposto por Chow et al, 2008:

$$n_1 = kn_2$$

$$n_2 = \frac{(z_\alpha + z_\beta)^2}{(\epsilon - \delta)^2} \left[\frac{p_1(1 - p_1)}{k} + p_2(1 - p_2) \right]$$

Onde:

$K= 1$ (razão de alocação entre os braços do estudo);

$Z_\alpha= 1,96$ (valor na curva Normal padrão associado ao nível de significância (α));

$Z_\beta= 0,84$ (valor na curva Normal padrão associado ao erro tipo II (β));

$\epsilon = 0$ (diferença entre as soroconversões);

$\delta = - 0,10$ (margem de não inferioridade);

$P_1 = 0,8888$ (soroconversão da vacina BIOMR);

$P_2 = 0,8888$ (soroconversão da vacina TVV).

Considerando as definições anteriores, o tamanho da amostra necessário em cada braço do estudo foi de 156 participantes. Entretanto, foram acrescentados 10% de perdas de seguimento, que foram determinadas conforme a experiência de ensaios clínicos vacinais prévios conduzidos na população alvo, e dessa forma, o quantitativo de participantes passou a ser de 173 para cada braço.

Tamanho amostral para reatogenicidade

A base inicial para o cálculo do tamanho amostral para reatogenicidade é o item 2.12 do documento da OMS para pré-qualificação de vacinas (OMS, 2010), cujo racional é adaptado para a obtenção de uma amostra de participantes de pesquisa, em uso da vacina experimental, com tamanho suficiente para detectar eventos adversos comuns pós-vacinação, com proporção de ocorrência (p) de 0,01 (1:100), segundo a bula do comparador. Estamos estimando que a proporção de eventos adversos para a vacina dupla viral é a mesma da vacina tríplice viral, registrada pela ANVISA, de acordo com informações relativas à outra combinação dupla viral disponível no mercado internacional (*Serum Institute of India*) observado nas etapas anteriores do desenvolvimento clínico da vacina em questão.

Para este cálculo, a hipótese estatística é (Chow et al, 2008):

$$\begin{cases} H_0: \varepsilon = 0 \\ H_1: \varepsilon \neq 0 \end{cases}$$

E a fórmula matemática de cálculo é dada por:

$$N = \left\lceil \frac{(Z_{\alpha/2} + Z_{\beta})^2 p(1-p)}{\varepsilon^2} \right\rceil$$

Onde: α é nível de significância e $(1-\alpha)$ o nível de confiança;

β é o erro tipo II e $(1-\beta)$ o poder estatístico do teste;

p é a proporção de ocorrência do evento;

ε é a precisão, ou seja, $p - p_0$.

Para um nível de significância (α) de 5%, poder estatístico (β) de 80%, proporção de ocorrência de evento adverso (p) de 1% e precisão (ε) de 2%. O tamanho da amostra necessário para avaliar a reatogenicidade da vacina BIOMR foi de 194 participantes em cada grupo, mais o acréscimo de 10% de perda, 216 participantes.

Tamanho amostral final

Visto que os tamanhos amostrais necessários para a avaliação da imunogenicidade foram 173 participantes em cada grupo, e para a reatogenicidade 216 participantes no grupo da vacina BIOMR (ambos considerando 10% de perda); e tendo o propósito de garantir uma amostra com poder de resposta estatística tanto para a imunogenicidade quanto para a reatogenicidade; o tamanho da amostra final mínimo necessário foi de 216 participantes por grupo, totalizando 432 crianças com idade de 11 meses até 11 meses e 29 dias de idade.

6.4.13 Randomização e Mascaramento

Os frascos das vacinas foram mascarados e rotulados em Bio-Manguinhos, sob supervisão de profissional qualificado da sua Assessoria Clínica (Asclin). O código de mascaramento ficou guardado em cofre sob responsabilidade do Departamento de Garantia da Qualidade de Bio-Manguinhos (DEQUA/Bio-Manguinhos), que também foi responsável pela quebra do cegamento, caso se configurasse necessidade durante o estudo.

Os frascos dos dois produtos foram rotulados com números de 1 a 432, correspondentes às sequências aleatórias geradas pelo estatístico. Os participantes incluídos receberam as vacinas na ordem crescente de identificação, de acordo com a ordem em que forem considerados aptos à vacinação pelo médico do estudo. O número atribuído ao participante na randomização é utilizado para sua identificação na pesquisa. Para as doses subsequentes, como todos os participantes receberam a mesma vacina tetra viral, não foi necessário fazer distinção sobre a vacina usada por meio de rotulagem com PID.

A lista de randomização foi gerada por estatístico da Asclin capacitado e não foi revelada à equipe do trabalho de campo. Além do estatístico, apenas o supervisor do DEQUA/Bio-Manguinhos e os responsáveis pela rotulagem das vacinas tiveram acesso a essa lista. A randomização do estudo foi sem restrições.

Os lactentes elegíveis para o estudo, considerados aptos para vacinação pela avaliação médica citada anteriormente, foram alocados em um dos dois grupos vacinais. A partir do processo de randomização, eles receberam um número de identificação na pesquisa (PID). A partir desse momento, todos os formulários para registro de casos (CRFs) desse participante de pesquisa foram identificados com o seu PID, e este o acompanhou até o final do estudo.

6.4.14 Plano de análise de dados

Análise preliminar do estudo

Uma análise preliminar foi feita após a randomização dos 30 primeiros participantes de pesquisa, a qual teve por objetivo avaliar o processo de inclusão dos participantes, e o resultado dos neutrófilos.

Esta análise não envolveu testes estatísticos. Os resultados encontrados foram usados para nortear os procedimentos do estudo e foram enviados ao CIMS para avaliação, de acordo com o que foi previamente recomendado por tal Comitê.

Análise principal do estudo

As análises das características sócio demográficas e o exame físico dos participantes foram apresentados para caracterização geral dos grupos estudados. Nelas estarão presentes todos os participantes que receberam a primeira vacina. A avaliação das variáveis qualitativas foi feita através de tabelas de distribuição de frequência, e suas comparações entre os grupos vacinais foram avaliadas através do teste Qui-quadrado ou Exato de Fisher. Para as variáveis quantitativas foram calculadas as medidas de tendência central e dispersão, e foi usado teste t ou Mann-Whitney para avaliação dessas variáveis entre os grupos vacinais. Foi utilizado nível de significância estatística de 5%. A análise estatística foi realizada no software IBM SPSS *Statistics* 20.0. (IBM Corp. Released, 2011).

Foram realizadas análises por intenção de tratamento (coorte completa segundo os grupos de randomização) e pelo protocolo (excluídos os participantes com violação do protocolo).

Análise de Imunogenicidade

I) Desfecho principal

A avaliação da imunogenicidade foi feita através da verificação da hipótese de não inferioridade, vista com base na diferença da soroconversão entre as vacinas BIOMR e TVV. A vacina em teste (BIOMR) é considerada não inferior a vacina de referência (TVV) se o limite inferior do intervalo de confiança de 95% da diferença entre as taxas de soroconversão for maior do que -10%.

Além disso, serão apresentadas tabelas de frequência para a soroconversão de cada antígeno pós 1ª dose, por grupo vacinal, bem como seus intervalos de confiança de 95%.

II) Desfecho secundário

Para os títulos de anticorpos foram elaboradas tabelas por grupo vacinal para cada antígeno. As distribuições desses títulos foram representadas em histogramas e gráficos de caixa, e foram comparadas entre os grupos vacinais através do teste t ou teste Mann-Whitney. Foram calculadas as médias geométricas dos títulos (TMG), bem como seus intervalos de confiança de 95%. Assim como também foram calculadas as razões dos títulos médios geométricos pré e pós (pós 1ª dose e pós 2 doses de tetra viral) vacinais por grupo vacinal, e seus respectivos intervalos de confiança de 95% para cada antígeno.

Foram elaboradas tabelas de frequência para a soroconversão de cada antígeno pós 2 doses de vacina tetra viral, bem como seus intervalos de confiança de 95%. A comparação

dessas frequências entre os grupos vacinais foi avaliada através do teste Qui-quadrado ou do teste exato de Fisher.

Análise de reatogenicidade

I) Desfecho principal

A análise de reatogenicidade foi realizada para os participantes que receberam a vacina BIOMR ou TVV. Os dados foram sumarizados em tabelas de frequência de sinais e sintomas, e foram calculados os intervalos de confiança de 95% da proporção de ocorrência dos eventos adversos comuns. Foi estimada a proporção de participantes com pelo menos um evento adverso local ou sistêmico e suas categorias de intensidade ou gravidade. Foi testada a significância estatística da diferença entre os grupos de comparação, na proporção de eventos adversos solicitados pós-vacinação.

II) Desfecho secundário

Os eventos adversos não esperados foram sumarizados em tabelas de distribuição, contendo as frequências absolutas e relativas dos participantes que apresentaram os eventos.

Serão apresentados quadros resumo dos eventos adversos graves ocorridos durante o estudo, com o quantitativo, descrição da gravidade e a relação com a vacina.

7 RESULTADOS

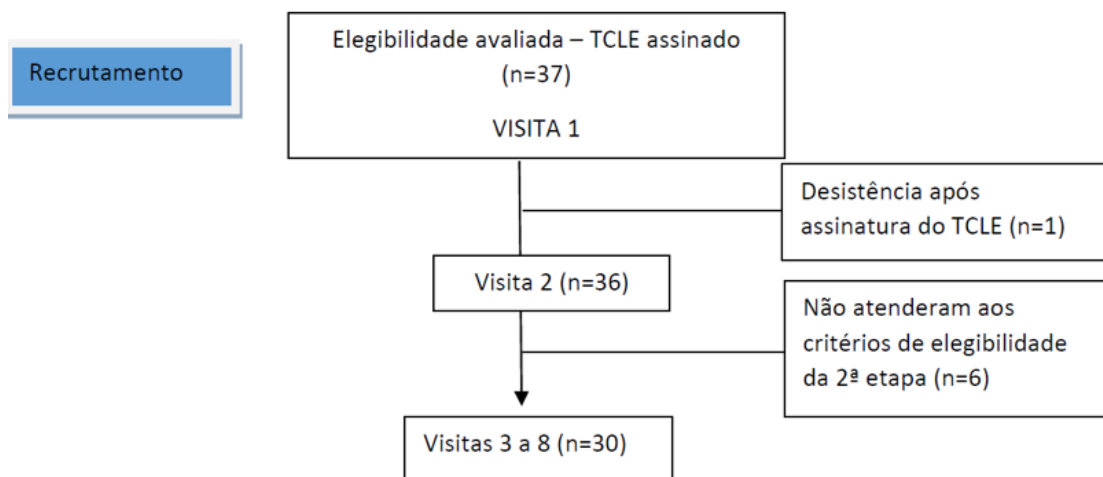
7.1 ESTUDO DE FASE I DA VACINA DUPLA VIRAL

Os 30 participantes aderiram a todos os procedimentos do protocolo, em relação ao número de visitas, ao intervalo preconizado entre as doses e para as coletas.

O estudo foi conduzido na Unidade de Ensaio Clínicos para Imunobiológicos de Bio-Manguinhos/UECI/Fiocruz, com início dia 18/09/2015. Os potenciais participantes de pesquisa foram convidados a comparecer à UECI para uma introdução sobre o estudo, com aplicação do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE).

Após assinatura do TCLE, foram incluídos 37 participantes de pesquisa, dos quais 30 foram considerados aptos para receber a vacina dupla viral de Bio-Manguinhos/Fiocruz (figura 2).

Figura 2: Fluxograma das visitas para a elegibilidade



Dados demográficos e antropométricos

Os 30 participantes eram do gênero masculino e apresentaram idade mínima de 18 anos e máxima de 47 anos, com média de 27,7 anos. Houve predomínio de participantes solteiros, com ensino médio completo e empregados. Foram registrados o peso e a altura dos participantes de pesquisa na visita de triagem, e a partir destes parâmetros, o índice de massa corporal foi classificado em peso normal, sobrepeso, obesidade e obesidade grave. Houve predomínio de sobrepeso, 14 (46,7%) participantes, e peso normal, 13 (43,3%) participantes (tabela 3).

Tabela 3: Distribuição dos participantes segundo dados demográficos e antropométricos.

Dados demográficos	Nº de participantes	%
Cor da pele		
Branca	14	46,7
Preta	5	16,7
Parda	11	36,7
Situação conjugal		
Solteiro	20	66,7
Casado / Amigado	9	30,0
Separado / Divorciado	1	3,3
Grau de escolaridade		
Ensino Fundamental incompleto	1	3,3
Ensino Médio incompleto	4	13,3
Ensino Médio completo	13	43,3
Ensino Superior incompleto	4	13,3
Ensino Superior completo	2	6,7
Pós Graduação incompleto	1	3,3
Pós Graduação completo	5	16,7
Fonte de renda		
Empregado	22	73,3
Estudante	3	10,0
Autônomo	4	13,3
Outros ⁽¹⁾	1	3,3
Faixas do IMC		
Peso normal	13	43,3
Sobrepeso	14	46,7
Obesidade	2	6,7
Obesidade grave	1	3,3

Dados sobre o conhecimento do estado vacinal e da história patológica progressiva, em relação ao sarampo e à rubéola

A maioria dos participantes, 20 (66,7%), não soube informar sobre o histórico vacinal com os componentes sarampo e rubéola. Dos 9 (30%) que informaram terem tomado vacinas

com estes componentes, 6 referiram ter sido na infância, 1 na adolescência e 2 na fase adulta; 1 participante referiu não ter tomado vacina com estes componentes (tabela 4).

Tabela 4: Distribuição dos participantes que tomaram vacina com alguns componentes sarampo, rubéola ou caxumba.

Tomou a vacina?	Nº de participantes	%
Sim	9	30,0
Não	1	3,3
Não soube informar	20	66,7
Se tomou, em qual fase da vida?		
Infância	6	66,7
Adolescência	1	11,1
Adulta	2	22,2

Para a história pregressa de infecção por sarampo, 26 (86,7%) informaram não terem tido esta doença, e 4 (13,3%) não souberam informar. Para a rubéola, 24 (80%) informaram não terem tido a doença, porém 2 (6,7%) afirmaram que tiveram, sendo 1 na infância e 1 na fase adulta (tabela 5).

Tabela 5: Distribuição dos participantes em relação à história pregressa de sarampo e/ou rubéola.

Sarampo e/ou rubéola	Nº de participantes	%
Sarampo		
Teve	0	0,0
Não teve	26	86,7
Não soube informar	4	13,3
Rubéola		
Teve	2	6,7
Não teve	24	80,0
Não soube informar	4	13,3
Se teve, em qual fase da vida?		
Infância	1	50,0
Adulta	1	50,0

Eventos adversos solicitados

Os eventos adversos solicitados foram aqueles registrados no Diário de Anotação de Eventos Adversos, nos 10 primeiros dias após a vacinação, e classificados de acordo com a sua intensidade. Entre os 30 participantes vacinados, 12 (40%) apresentaram pelo menos 1 evento adverso solicitado após a primeira dose, e 6 (20%) após a segunda dose. Dos eventos adversos solicitados, os eventos sistêmicos foram mais frequentes que os eventos locais, após as duas doses, sendo maior após a 1ª dose.

Eventos adversos solicitados locais

A dor foi o evento adverso local mais frequente, após a 1ª e a 2ª doses da vacina, seguida pela presença de endureção (caroço) no local da injeção (tabela 6).

Tabela 6: Distribuição dos participantes segundo a presença de eventos adversos locais.

Evento adverso	1ª dose		2ª dose	
	Nº de participantes	%	Nº de participantes	%
<i>Dor</i>				
Não	27	90,0	27	90,0
Sim	3	10,0	3	10,0
<i>Vermelhidão</i>				
Não	30	100,0	29	96,7
Sim	0	0,0	1	3,3
<i>Inchaço</i>				
Não	30	100,0	29	96,7
Sim	0	0,0	1	3,3
<i>Caroço</i>				
Não	28	93,3	29	96,7
Sim	2	6,7	1	3,3
<i>Calor</i>				
Não	29	96,7	29	96,7
Sim	1	3,3	1	3,3
<i>Pus</i>				
Não	30	100,0	30	100,0
Sim	0	0,0	0	0,0

Eventos adversos solicitados sistêmicos

O evento adverso solicitado sistêmico mais frequente foi a cefaleia após a primeira e segunda doses, seguido pelo cansaço, apenas após a primeira dose (tabela 7).

Tabela 7: Distribuição dos participantes segundo a presença de eventos adversos sistêmicos.

Evento adverso	1ª dose		2ª dose	
	Nº de participantes	%	Nº de participantes	%
Dor de cabeça				
Não	22	73,3	28	93,3
Sim	8	26,7	2	6,7
Cansaço				
Não	24	80,0	30	100,0
Sim	6	20,0	0	0,0
Vômito e enjôo				
Não	29	96,7	29	96,7
Sim	1	3,3	1	3,3
Dor muscular				
Não	26	86,7	29	96,7
Sim	4	13,3	1	3,3
Manchas vermelhas				
Não	30	100,0	30	100,0
Sim	0	0,0	0	0,0

Em relação à presença de febre, a frequência de temperaturas iguais ou maiores que 38°C, após as duas doses, foi de 4 participantes (13,3%), sendo 2 após a 1ª dose, e 2 após a 2ª dose. Após a 1ª dose, um participante apresentou febre de 38,5°C, grau 2, e um participante, febre de 39,5°C, grau 3, no 8º dia após a vacinação. Após a 2ª dose, um participante apresentou febre de 38°C, grau 1, no terceiro dia, e um participante apresentou febre de 38,6°C, grau 2, no décimo dia.

Eventos adversos não solicitados

As tabelas abaixo ilustram os eventos adversos não solicitados: aqueles registrados pelos participantes no campo aberto do diário de eventos adversos, do dia da vacina, ao 10º dia após a vacinação, na ficha de eventos adversos não solicitados, do 11º ao 30º dia após a vacinação, e as alterações laboratoriais na coleta 2, 48 a 120 horas após a vacinação, que tiveram aumento da graduação pela classificação da tabela *Guidance for Industry Toxicity Grading Scale for Healthy Adult and Adolescent Volunteers Enrolled in Preventive Vaccine Clinical Trials*, 2007,

do *Food and Drug Administration* (FDA), do resultado laboratorial após a 1ª dose da vacina, em relação à coleta pré-vacinação (tabelas 8 e 9).

Alguns exames laboratoriais foram repetidos, dosagem de enzimas musculares, e leucograma para avaliação de neutropenia, por opção do pesquisador responsável, após resultados encontrados.

Não houve evento adverso grave.

Tabela 8: Eventos adversos não solicitados – clínicos.

Código do participante	EAPV - não solicitado	MedDRA	Intensidade	Data da 1ª dose	Data da 2ª dose	Data de início	Tempo (dias) após a vacinação	Data de término	Relação com a vacina (Investigador Principal)	Relação com a vacina (Líder científico)	Esperado / Não esperado
5501004	Dor de cabeça	Headache (10019211)	Leve	01/10/2015	12/11/2015	25/12/2015	43	25/12/2015	Não relacionado	Não relacionado	Não esperado
5501020	Dor retroorbitária	Retro-orbital pain (10050741)	Intenso	26/11/2015	07/01/2016	14/12/2015	18	14/12/2015	Não relacionado	Não relacionado	Não esperado
	Náuseas	Nausea (10028813)	Moderado			14/12/2015	18	14/12/2015	Não relacionado	Não relacionado	Não esperado
	Prurido	Pruritis (10037087)	Leve			14/12/2015	18	14/12/2015	Não relacionado	Não relacionado	Não esperado
	Evacuação pastosa	Soft stools (10048838)	Leve			14/12/2015	18	16/12/2015	Não relacionado	Não relacionado	Não esperado
	O voluntário iniciou quadro compatível com conjuntivite viral	Viral conjunctivitis (10047437)	Moderado			27/11/2015	08/01/2016	08/01/2016	0	14/01/2016	Provavelmente e não relacionado
5501028	Síndrome gripal	Cold (10009851)	Moderado	30/11/2015	11/01/2016	08/12/2015	08	12/12/2015	Não relacionado	Relacionado	Esperado
5501033	lesão cortico-contusa em 5º quirodactilo esquerdo	Contusion of toe (10010876)	Moderado	02/12/2015	14/01/2016	29/01/2016	15	05/02/2016	Não relacionado	Não relacionado	Não esperado
5501036	Síndrome gripal	Cold (10009851)	Moderado	09/12/2015	22/01/2016	01/02/2015	10	01/02/2015	Provavelmente e não relacionado	Relacionado	Esperado

Tabela 9: Eventos adversos não solicitados – laboratoriais.

Código do participante	EAPV - não solicitado	Data do exame (pré)	Medida (pré)	Grau (pré)	Data da 1ª dose	Data exame (pós)	Medida (pós)	Grau	Data da 2ª dose	Significância Clínica - Exame pós	Relação com a vacina
5501004	Aumento de CK	21/09/2015	5752	Grau 4	01/10/2015	05/10/2015	2322	Grau 3	12/11/2015	Clinicamente significativo	Não relacionado
	Aumento de CK	23/09/2015	1917	Grau 3		06/10/2015	3307	Grau 4		Clinicamente significativo	Não relacionado
		01/10/2015	197	Sem Grau*		09/10/2015	701	Grau 2			
						28/12/2015	182	Sem grau			
5501008	Aumento de CK G3 não relacionado ao produto vacinal, relacionado à atividade física.	22/09/2015	97	Sem grau	29/09/2015	01/10/2015	1113	Grau 3	11/11/2015	Clinicamente significativo	Não relacionado
	Aumento de TGO (G1)	22/09/2015	20	Sem grau		13/10/2015	114	Sem grau		Sem significância clínica	
						01/10/2015	57	Grau 1		Sem significância clínica	Provavelmente não relacionado
Aumento de bilirrubina total (G2)	22/09/2015	1,4	Grau 1	01/10/2015	1,37	Grau 2	Sem significância clínica	Provavelmente não relacionado			
5501009	Neutropenia	22/09/2015	1197	Grau 2	29/09/2015	02/10/2015	680	Grau 3	10/11/2015	Sem significância clínica	Provavelmente não relacionado
	Aumento de bilirrubina total	22/09/2015	1,9	Grau 2		14/10/2015	1037	Grau 2		Sem significância clínica	
						02/10/2015	2,08	Grau 3	Clinicamente significativo	Provavelmente não relacionado	
					14/10/2015	1,88	Grau 2	Clinicamente significativo			
5501009 (cont.)	Aumento da bilirrubina indireta	22/09/2015	1,59	-		02/10/2015	1,79	-		Clinicamente significativo	Provavelmente não relacionado
5501013	Aumento de CK	08/10/2015	188	Sem grau	15/10/2015	20/10/2015	507	Grau 2	26/11/2015	Clinicamente significativo	Possivelmente relacionado
	Plaquetopenia	08/10/2015	316000	Sem grau		14/01/2016	378	Sem grau		Sem significância clínica	
						20/10/2015	97000	Grau 3	Clinicamente significativo	Possivelmente relacionado	
					26/10/2015	312000	Sem grau	Sem significância clínica			
						14/01/2016	303000	Sem grau	Sem significância clínica		
5501016	Hipoglicemia	17/11/2015	89	Sem grau	25/11/2015	30/11/2015	58	Grau 2	06/01/2016	Sem significância clínica	Não relacionado
5501028	Aumento de CPK (G1)	23/11/2015	213	Sem grau	30/11/2015	04/12/2015	441	Grau 1	11/01/2016	Sem significância clínica	Não relacionado
	Aumento de CPK (G4)					11/01/2016	4291	Grau 4		Clinicamente significativo	
						25/01/2016	197	Sem grau	Sem significância clínica	Não relacionado	
5501032	Glicose = 119 (G1)	25/11/2015	71	Sem grau	04/12/2015	07/12/2015	119	Grau 1	15/01/2016	Sem significância clínica	Não relacionado
						15/01/2016	89	Sem grau		Sem significância clínica	
5501034	Glicose - 118	26/11/2015	88	Sem grau	04/12/2015	07/12/2015	118	Grau 1	15/01/2016	Sem significância clínica	Não relacionado
5501035	Neutropenia	30/11/2015	2449	Sem grau	09/12/2015	11/12/2015	1919	Grau 1	22/01/2016	Sem significância clínica	Provavelmente não relacionado
5501036	Aumento de glicemia.	01/12/2015	94	Sem grau	09/12/2015	14/12/2015	119	Grau 1	22/01/2016	Sem significância clínica	Não relacionado
5501037	Diminuição de hemoglobina	02/12/2015	13,9	Sem grau	09/12/2015	11/12/2015	12,3	Grau 2	21/01/2016	Clinicamente significativo	Não relacionado
						23/12/2015	13,9	Sem grau		Sem significância clínica	

*Sem grau = dentro dos valores de referência do laboratório ou fora destes valores porém sem graduação pela tabela do FDA (abaixo do limite inferior considerado grau 1 pela tabela do FDA).

Imunogenicidade

Estado sorológico pré-vacinal

Dos 30 participantes do estudo, 3 (10%) apresentaram sorologias negativas para sarampo e 2 (6,7%) indeterminadas, na coleta pré-vacinação (coleta 1), 1ª dose. Todos os participantes tiveram sorologias positivas para sarampo nas coletas para avaliação da imunogenicidade após a 1ª dose (coleta 3) e após a 2ª dose (coleta 4). Para rubéola, os 30 participantes tinham sorologias positivas pré-vacinação, 1ª dose, o que se manteve na avaliação de imunogenicidade após a 1ª e 2ª doses.

Títulos Médios Geométricos

Os títulos médios geométricos (TMG) para sarampo e rubéola aumentaram após a 1ª e 2ª doses, em relação aos títulos pré-vacinação (tabela 10).

Tabela 10: Título médio para sarampo e rubéola pré e pós vacinação.

Análise	Pré vacinação		Pós 1ª dose		Pós 2ª dose	
	TMG	IC 95%	TMG	IC 95%	TMG	IC 95%
Sarampo	689,0	(502,9 ; 943,9)	1990,6	(1535,0 ; 2581,3)	2164,2	(1567,3 ; 2988,5)
Rubéola	54,5	(40,6 ; 73,1)	80,2	(67,2 ; 95,8)	82,7	(66,8 ; 102,5)

A razão dos TMG de sarampo pós/pré 1ª dose foi cerca de 3 vezes, e para rubéola de 1,5 (tabela 11).

Tabela 11: Título médio geométrico dos anticorpos para sarampo e rubéola e a razão pós/pré-vacinação – 1ª dose.

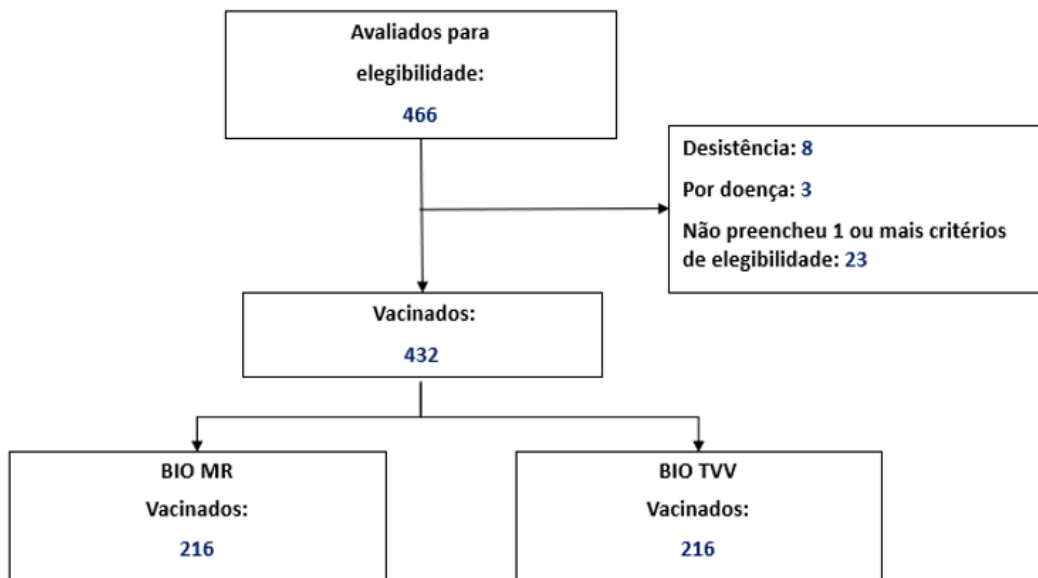
Análise	Título médio geométrico		Razão pós/pré	IC 95%
	Pré vacinação	Pós 2ª dose		
Sarampo	689,0	2164,2	3,1	(2,3 ; 4,2)
Rubéola	54,5	82,7	1,5	(1,3 ; 1,8)

7.2 ENSAIO CLÍNICO DE FASE II/III PARA AVALIAÇÃO DE IMUNOGENICIDADE, REATOGENICIDADE E SEGURANÇA DA VACINA COMBINADA DE SARAMPO E RUBÉOLA (BIOMR) EM LACTENTES DE 11 MESES DE IDADE

O estudo teve início no dia 21/11/2018, no CPCLIN, e nos centros municipais de saúde do RJ, CMS Milton Fontes Magarão, no Engenho de Dentro, CMS Belizário Penna em Campo Grande, e Policlínica Lincoln de Freitas Filho, em Santa Cruz, no dia 02/05/2019. O CPCLIN incluiu 285 participantes, e os centros do RJ, 147 participantes. O trabalho de campo terminou em dezembro de 2019.

Foram recrutados 466 potenciais participantes de pesquisa, destes, 34 não foram incluídos, sendo vacinados 432 participantes, 216 no grupo da vacina BIOMR, e 216 no grupo da vacina TVV – Diagrama 1.

Diagrama 1: Participantes excluídos e vacinados.



Características Demográficas e de Base

Dos 432 participantes incluídos, 50,9% e 50% eram do sexo feminino nos grupos das vacinas dupla viral (BIOMR) e vacina tríplice viral (BIOTVV), respectivamente.

Em relação à cor da pele, na vacina BIOMR, 47,7% participantes eram brancas, e 43,5% eram pardas, e na vacina BIOTVV, 44% eram brancas e 44,9% eram pardas (tabela 12).

Tabela 12: Distribuição dos participantes segundo os dados demográficos por vacina.

Dados demográficos	BIOMR		BIOTVV		Total	
	Nº de participantes	%	Nº de participantes	%	Nº de participantes	%
Sexo						
Feminino	110	50,9%	108	50,0%	218	50,5%
Masculino	106	49,1%	108	50,0%	214	49,5%
<i>Total</i>	<i>216</i>	<i>100,0%</i>	<i>216</i>	<i>100,0%</i>	<i>432</i>	<i>100,0%</i>
Cor da pele						
Branca	103	47,7%	95	44,0%	198	45,8%
Parda	94	43,5%	97	44,9%	191	44,2%
Amarela	16	7,4%	21	9,7%	37	8,6%
Indígena	3	1,4%	3	1,4%	6	1,4%
Preta	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%
<i>Total</i>	<i>216</i>	<i>100,0%</i>	<i>216</i>	<i>100,0%</i>	<i>432</i>	<i>100,0%</i>
Idade (em meses)						
Mínimo	11		11		11	
Máximo	11		11		11	
Mediana	11		11		11	
Média	11		11		11	
Desvio Padrão	0		0		0	

Em relação à situação conjugal, grau de escolaridade e fonte de renda de seus responsáveis, nos grupos das vacinas BIOMR e BIOTVV, a maioria era casado/amigado, 74,1% e 69,4%, respectivamente, o ensino médio completo foi o grau de escolaridade mais frequente nos dois grupos, 34,3% no grupo da vacina BIOMR, e 38,4% no grupo da vacina BIOTVV, e a maioria declarou não ter fonte de renda nos dois grupos, sendo 47,2% no grupo da vacina BIOMR, e 49,5% no grupo da vacina BIOTVV, conforme a tabela 13.

Tabela 13: Distribuição dos participantes segundo os dados demográficos dos seus responsáveis.

Dados demográficos	BIOMR		BIOTVV		Total	
	Nº de participantes	%	Nº de participantes	%	Nº de participantes	%
Situação conjugal						
Solteiro	40	18,5%	44	20,4%	84	19,4%
Casado / Amigado	160	74,1%	150	69,4%	310	71,8%
Separado / Divorciado	4	1,9%	5	2,3%	9	2,1%
Viúvo	3	1,4%	3	1,4%	6	1,4%
Outros	9	4,2%	14	6,5%	23	5,3%
<i>Total</i>	<i>216</i>	<i>100,0%</i>	<i>216</i>	<i>100,0%</i>	<i>432</i>	<i>100,0%</i>
Grau de escolaridade						
Nunca foi à escola	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%
Ensino Fundamental incompleto	35	16,2%	37	17,1%	72	16,7%
Ensino Fundamental completo	6	2,8%	6	2,8%	12	2,8%
Ensino Médio incompleto	41	19,0%	42	19,4%	83	19,2%
Ensino Médio completo	74	34,3%	83	38,4%	157	36,3%
Ensino Superior incompleto	11	5,1%	14	6,5%	25	5,8%
Ensino Superior completo	36	16,7%	23	10,6%	59	13,7%
Pós Graduação incompleta	1	0,5%	0	0,0%	1	0,2%
Pós Graduação completa	12	5,6%	11	5,1%	23	5,3%
<i>Total</i>	<i>216</i>	<i>100,0%</i>	<i>216</i>	<i>100,0%</i>	<i>432</i>	<i>100,0%</i>
Fonte de renda						
Empregado	59	27,3%	65	30,1%	124	28,7%
Aposentado	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%
Estudante	2	0,9%	1	0,5%	3	0,7%
Autônomo	38	17,6%	35	16,2%	73	16,9%
Não tem fonte de renda	102	47,2%	107	49,5%	209	48,4%
Outros	15	6,9%	8	3,7%	23	5,3%
<i>Total</i>	<i>216</i>	<i>100,0%</i>	<i>216</i>	<i>100,0%</i>	<i>432</i>	<i>100,0%</i>

As medidas antropométricas dos participantes na visita de inclusão, estão apresentadas na tabela 14.

Tabela 14: Estatística descritiva das medidas antropométricas da visita 1 por vacina.

Medidas antropométricas	Vacina		Total
	BIOMR	BIOTVV	
Peso (kg)			
Mínimo	6,6	6,9	6,6
Máximo	16,5	14,4	16,5
Mediana	9,5	9,7	9,6
Média	9,6	9,8	9,7
Desvio Padrão	1,4	1,2	1,3
Comprimento (cm)			
Mínimo	67,0	66,0	66,0
Máximo	82,0	81,0	82,0
Mediana	73,0	73,5	73,3
Média	73,3	73,5	73,4
Desvio Padrão	2,8	2,7	2,7
Perímetro cefálico (cm)			
Mínimo	41,0	43,0	41,0
Máximo	50,5	50,0	50,5
Mediana	46,0	46,0	46,0
Média	45,9	46,2	46,0
Desvio Padrão	1,5	1,4	1,5

Imunogenicidade

Imunogenicidade na coorte total (análise por intenção de tratamento)

Em relação ao intervalo entre a vacinação com a 1ª dose de BIOMR ou BIOTVV, o desejado, segundo o protocolo, era de 30 a 51 dias, ideal 42 dias. A mediana do intervalo, em dias, foi de 42 dias, para as vacinas BIOMR e BIOTVV, com mínimo de 30 e 26 dias, e máximo de 84 e 148 dias, respectivamente.

Na tabela 15, as proporções de soropositividade para sarampo, após as vacinações com BIOMR ou BIOTVV, foram de 96,8%, e de 97,7%, respectivamente. Após a 2ª dose da vacina tetra viral foi de 98,6% no grupo da vacina BIOMR, e 97,2% no grupo da vacina BIOTVV.

Tabela 15: Distribuição dos participantes de pesquisa segundo os resultados de soropositividade de sarampo, tempo de coleta e grupo vacinal.

Sarampo	Pré vacinal				Pós 1ª dose de MR ou TVV				Pós 2ª dose de tetraviral			
	BIO MR		BIO TVV		BIO MR		BIO TVV		BIO MR		BIO TVV	
	Nº de participantes	%	Nº de participantes	%	Nº de participantes	%	Nº de participantes	%	Nº de participantes	%	Nº de participantes	%
Negativo	188	87,0	184	85,2	3	1,4	0	0,0	0	0,0	1	0,5
Indeterminado	1	0,5	0	0,0	3	1,4	0	0,0	0	0,0	0	0,0
Positivo	26	12,0	27	12,5	209	96,8	211	97,7	213	98,6	210	97,2
Não avaliado	1	0,5	5	2,3	1	0,5	5	2,3	3	1,4	5	2,3

Na tabela 16, as proporções de soropositividade para rubéola após as vacinações com BIOMR ou BIOTVV foram de 96,3%, e de 96,8%, respectivamente. Após a 2ª dose da vacina tetra viral foi de 98,6% no grupo da vacina BIOMR, e de 97,7% no grupo da vacina BIOTVV.

Tabela 16: Distribuição dos participantes de pesquisa segundo os resultados de soropositividade de rubéola, tempo de coleta e grupo vacinal.

Rubéola	Pré vacinal				Pós 1ª dose de MR ou TW				Pós 2ª dose de tetraviral			
	BIO MR		BIO TVV		BIO MR		BIO TVV		BIO MR		BIO TVV	
	Nº de participantes	%	Nº de participantes	%	Nº de participantes	%	Nº de participantes	%	Nº de participantes	%	Nº de participantes	%
Negativo	208	96,3	209	96,8	5	2,3	2	0,9	-	-	-	-
Indeterminado	1	0,5	1	0,5	2	0,9	0	-	-	-	-	-
Positivo	6	2,8	1	0,5	208	96,3	209	96,8	213	98,6	211	97,7
Não avaliado	1	0,5	5	2,3	1	0,5	5	2,3	3	1,4	5	2,3

Na tabela 17, observa-se que a soroconversão para sarampo e rubéola, isto é, a alteração do status pré-vacinação, de negativo, para positivo, após a vacinação, ou o aumento de 4 vezes o título pré-vacinação, no sarampo foi de 85,6% para a vacina BIOMR, e 87,5% para a vacina BIOTVV, e para o componente rubéola, a soroconversão foi de 94% para a vacina BIOMR, e 95,8% para a vacina BIOTVV. O limite inferior do intervalo de confiança da diferença de soroconversão foi de - 4,6 para sarampo, e - 2,3 para rubéola.

Tabela 17: Distribuição dos participantes de pesquisa segundo os resultados de soroconversão por vacina para sarampo e rubéola, e a diferença de soroconversão.

Antígeno	Vacinas				Diferença de soroconversão
	BIO MR		BIO TVV		BIOTVV - BIO MR
	Nº de participantes	%	Nº de participantes	%	
Sarampo					
Soroconvertido	185	85,6	189	87,5	1,9 (-4,6 ; 8,3)
Não soroconvertido	30	13,9	22	10,2	
Rubéola					
Soroconvertido	203	94,0	207	95,8	1,9 (-2,3 ; 6)
Não soroconvertido	12	5,6	4	1,9	

Na tabela 18, a soropositividade para caxumba, após a 2ª dose da vacina tetra viral, foi de 93,5% no grupo da vacina BIOMR, e de 96,3% no grupo da vacina BIOTVV.

Tabela 18: Distribuição dos participantes de pesquisa segundo os resultados de soropositividade de caxumba, após a 2ª dose da vacina tetra viral.

Caxumba	Pré vacinal				Pós 2ª dose de tetraviral			
	BIO MR		BIO TVV		BIO MR		BIO TVV	
	Nº de participantes	%	Nº de participantes	%	Nº de participantes	%	Nº de participantes	%
Negativo	209	96,8	206	95,4	11	5,1	3	1,4
Indeterminado	1	0,5	0	0,0	-	-	-	-
Positivo	5	2,3	5	2,3	202	93,5	208	96,3
Não avaliado	1	0,5	5	2,3	3	1,4	5	2,3

Na tabela 19, a soropositividade para varicela, após a 2ª dose da vacina tetra viral, no grupo BIOMR foi de 96,3%, e no grupo BIOTVV foi de 95,8%.

Tabela 19: Distribuição dos participantes de pesquisa segundo os resultados de soropositividade de varicela, tempo de coleta e grupo vacinal.

Varicela	Pós 1ª dose de MR ou TVV				Pós 2ª dose de tetraviral			
	BIO MR		BIO TVV		BIO MR		BIO TVV	
	Nº de participantes	%	Nº de participantes	%	Nº de participantes	%	Nº de participantes	%
Negativo	213	98,6	208	96,3	5	2,3	4	1,9
Indeterminado	-	-	-	-	-	-	-	-
Positivo	2	0,9	3	1,4	208	96,3	207	95,8
Não avaliado	1	0,5	5	2,3	3	1,4	5	2,3

Na tabela 20, os títulos médios geométricos de sarampo pré-vacinação foram de 135,5 no grupo da vacina BIOMR, e de 137 no grupo BIOTVV, para rubéola foram de 4,2 e 4,1, para BIOMR e BIOTVV, respectivamente, caxumba de 2,5 no grupo da vacina BIOMR, e 2,4 no grupo da vacina BIOTVV, e para varicela, 41,2 para BIOMR, e 41,9 para BIOTVV. A razão de TMG pós/pré 1ª dose de BIOTVV ou BIOMR foi de 8,8 para sarampo na vacina BIOMR, e 9,8 na vacina BIOTVV, e rubéola foi de 14,0 na vacina BIOMR, e 14,3 na vacina BIOTVV.

Tabela 20: Razão dos títulos médios geométricos do sarampo (em UI/L) e rubéola (em UI/mL)) pós/pré 1ª dose de BIOMR ou BIOTVV por grupo vacinal.

Antígeno	Título médio geométrico				Razão		IC 95%	
	Pré 1ª dose		Pós 1ª dose		Pós/Pré		Pós/Pré	
	BIO MR	BIO TVV	BIO MR	BIO TVV	BIO MR	BIO TVV	BIO MR	BIO TVV
Sarampo	135,5	137,0	1193,7	1343,3	8,8	9,8	(6,6; 11)	(7,6; 12)
Rubéola	4,2	4,1	59,3	58,1	14,0	14,3	(11,9; 16,2)	(12,3; 16,4)

Na tabela 21, a razão pós/pré 2ª dose da vacina tetra viral foi de 1,3 para sarampo no grupo da vacina BIOMR, e de 1,2 no grupo da vacina BIOTVV, e para rubéola foi de 1,4 no grupo da vacina BIOMR, e 1,5 no grupo da vacina BIOTVV.

Tabela 21: Razão dos títulos médios geométricos pós/pré 2ª dose de tetra viral por grupo vacinal.

Antígeno	Título médio geométrico				Razão		IC 95%	
	Pré 1ª dose de tetraviral		Pós 2ª dose de tetraviral		Pós/Pré		Pós/Pré	
	BIO MR	BIO TVV	BIO MR	BIO TVV	BIO MR	BIO TVV	BIO MR	BIO TVV
Sarampo	1193,7	1343,3	1571,4	1547,9	1,3	1,2	(-0,8; 3,5)	(-1; 3,3)
Rubéola	59,3	58,1	82,6	86,2	1,4	1,5	(-0,8; 3,6)	(-0,7; 3,6)

Na tabela 22, a razão dos TMG do sarampo pós 2ª dose da vacina tetra viral e pré vacina BIOMR foi de 11,6, e no grupo da vacina BIOTVV foi de 11,3. Para rubéola foi de 19,6 no grupo da vacina BIOMR, e 21, 2 no grupo da vacina BIOTVV.

Tabela 22: Razão dos títulos médios geométricos pré 1ª dose (BIOMR ou BIOTVV) e pós 2ª dose de tetra viral por grupo vacinal.

Antígeno	Título médio geométrico				Razão e IC 95%	
	Pré-vacinação		Pós 2ª dose de tetra viral		Pós/Pré	
	BIO MR	BIO TVV	BIO MR	BIO TVV	BIO MR	BIO TVV
Sarampo	135,5	137,0	1571,4	1547,9	11,6 (9,7 ; 13,2)	11,3 (9,7 ; 13,2)
Rubéola	4,2	4,1	82,6	86,2	19,6 (17,7 ; 21,6)	21,2 (19,4 ; 23,2)

Nas tabelas 23 e 24 observa-se os títulos de anticorpos para sarampo e rubéola pré-vacinação, e pós BIOMR ou BIOTVV, e pós 2ª dose da tetra viral. Dos 53 participantes que tinham anticorpos para sarampo pré-vacinação, 26 eram do grupo BIOMR, e destes, 3 tiveram aumento de quatro vezes os títulos pré-vacinais, após a vacina BIOMR, e 3 após as duas doses da vacina tetra viral. Dos 27 do grupo BIOTVV, 5 tiveram aumento de quatro vezes os títulos pré-vacinais após a BIOTVV.

Tabela 23: Títulos de anticorpos para sarampo pré-vacinação, após as vacinas BIOMR ou BIOTVV, e após a 2ª dose da vacina tetra viral, e se teve aumento de 4 vezes o título pré-vacinação dos participantes que foram incluídos no estudo com títulos positivos pré-vacinação.

Sarampo						
Cadastro	Vacina	Título			Teve aumento de 4 vezes?	
		Visita 1	Visita3	Visita 5	V1_V3	V1_V5
24010009	BIO MR	351,5	743,7	332,6	Não	Não
33020004	BIO MR	594	2380,6	4185,7	Sim	Sim
33020005	BIO MR	975,4	2475,5	2956,8	Não	Não
33020006	BIO MR	778,9	2027,3	4776	Não	Sim
33020011	BIO MR	3192,5	3167,4	3702,3	Não	Não
33020013	BIO MR	989,8	1918,7	906,3	Não	Não
33020017	BIO MR	1152,5	599,3	276	Não	Não
33020018	BIO MR	874,2	925,8	631,3	Não	Não
33020021	BIO MR	2782,6	828,7	779,5	Não	Não
33020033	BIO MR	994,7	1700,9	888,4	Não	Não
33020036	BIO MR	580,6	821,3	671,8	Não	Não
33020037	BIO MR	1863,2	1820	3955,7	Não	Não
33020041	BIO MR	392	463,1		Não	
33020057	BIO MR	523,4	2484,5	1142,5	Sim	Não
33030005	BIO MR	2294,8	395,8	1121,9	Não	Não
33030010	BIO MR	4680,9	2134,9	856	Não	Não
33030013	BIO MR	798,4	805,8	749,7	Não	Não
33030014	BIO MR	3760,4	1267,9	862,8	Não	Não
33030016	BIO MR	968,8	3575,1	4137,6	Não	Sim
33030020	BIO MR	516	1374,4	2285,6	Não	Sim
33030022	BIO MR	502	2560,4	1185,7	Sim	Não
33030023	BIO MR	2355,3	1390,2	755,3	Não	Não
33030024	BIO MR	696	1620,7	776,3	Não	Não
33030045	BIO MR	1890,2	1402,4	2813,6	Não	Não
33030046	BIO MR	4749,1	2027,6	2804,5	Não	Não
33030049	BIO MR	3074,6	3666,9	1741,9	Não	Não
33020007	BIO TVV	739,8	3288,2	3984,4	Sim	Sim
33020008	BIO TVV	2298	1368,6	1039,4	Não	Não
33020009	BIO TVV	684,8	3050,9	1780,3	Sim	Não
33020010	BIO TVV	625,4	2082,1	2274	Não	Não
33020014	BIO TVV	995,3	3718,5	2987,2	Não	Não
33020015	BIO TVV	1646,8	1697,7	746	Não	Não
33020016	BIO TVV	928,5	1270	922,1	Não	Não
33020020	BIO TVV	3821	992,3	987	Não	Não
33020034	BIO TVV	588,8	3116,7	1942,8	Sim	Não
33020039	BIO TVV	4670,1	889,4	965,5	Não	Não
33020040	BIO TVV	692,1	2654,9	1839	Não	Não
33020042	BIO TVV	721,5	1277,8	2352,8	Não	Não
33020043	BIO TVV	2249,3	2557,1	801,1	Não	Não
33030006	BIO TVV	1964,8	2243,5	976	Não	Não
33030007	BIO TVV	859	1188,8	841	Não	Não
33030008	BIO TVV	734	2236,1	867,1	Não	Não
33030009	BIO TVV	694,6	779,2	993,2	Não	Não
33030011	BIO TVV	3843,7	1757,3	792,4	Não	Não
33030012	BIO TVV	803,3	3421,6	1985,8	Sim	Não
33030015	BIO TVV	3075,7	2196,6	3117,6	Não	Não
33030018	BIO TVV	777,7	2105,3	2852,2	Não	Não
33030019	BIO TVV	791,8	1273,2	870,2	Não	Não
33030021	BIO TVV	717,5	2324,7	2147,4	Não	Não
33030025	BIO TVV	803,5	950,6	569,3	Não	Não
33030041	BIO TVV	3231,5	2983,4	2364,9	Não	Não
33030048	BIO TVV	971,7	1950,4	2421	Não	Não
33030051	BIO TVV	633,8	2936,2	999,4	Sim	Não

Tabela 24: Títulos de anticorpos para rubéola pré-vacinação, após as vacinas BIOMR ou BIOTVV, e após a 2ª dose da vacina tetra viral, e se teve aumento de 4 vezes o título pré-vacinação.

Rubéola						
Cadastro	Vacina	Título			Teve aumento de 4 vezes?	
		Visita 1	Visita3	Visita 5	V1_V3	V1_V5
24010009	BIO MR	12,4	14,9	33,2	Não	Não
24010079	BIO MR	17	48,9	36,3	Não	Não
24010156	BIO MR	27,6	105,4	74,3	Não	Não
24010205	BIO MR	23,1	193,6	145,9	Sim	Sim
33020057	BIO MR	31,1	50,2	80,9	Não	Não
33030023	BIO MR	42,5	103,1	181,5	Não	Sim
24010065	BIO TVV	30,2	63,4	91,9	Não	Não

Na tabela 25, a razão dos TMG pós 1ª dose da vacina BIOMR/BIOTVV, foi de 0,89 para sarampo, e de 1,02 para rubéola.

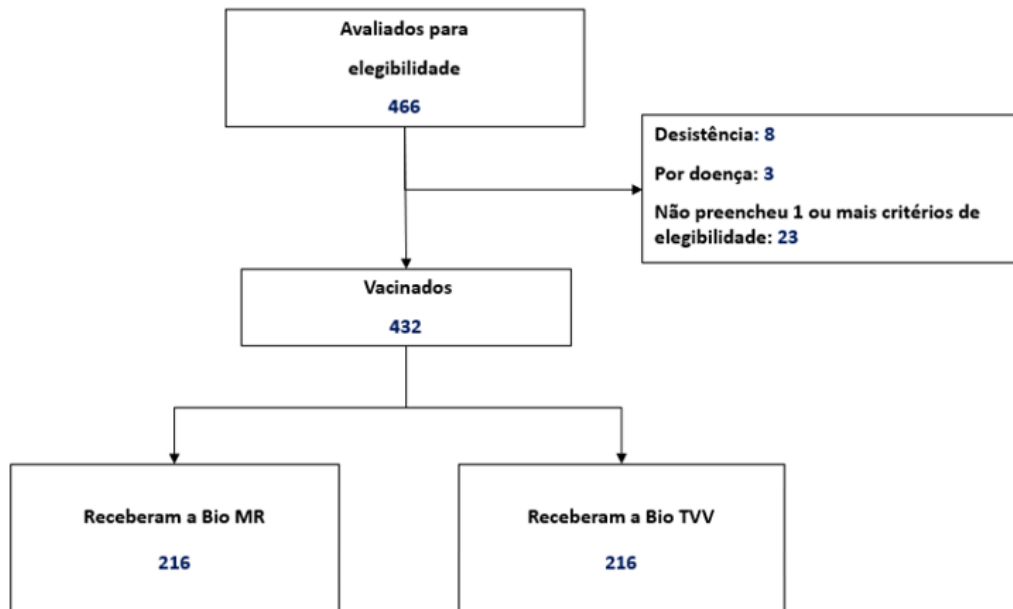
Tabela 25: Títulos médios geométricos pós 1ª dose por grupo vacinal e razão BIOMR/BIOTVV.

Antígeno	Título médio geométrico pós 1ª dose de MR ou TVV				Razão BIO MR / BIO TVV	Intervalo de confiança (95%)
	BIO MR		BIO TVV			
	TMG	IC 95%	TMG	IC 95%		
Sarampo	1193,7	(1086,2 ; 1311,9)	1343,3	(1239,6 ; 1455,7)	0,89	(0,7 ; 1,1)
Rubéola	59,3	(53,4 ; 65,8)	58,1	(53 ; 63,7)	1,02	(0,8 ; 1,2)

Reatogenicidade

Foram incluídos e vacinados no estudo 432 lactentes participantes, conforme o diagrama 2, sendo considerados na análise da reatogenicidade da coorte completa (análise por intenção de tratamento), todos os 432 participantes vacinados no estudo, sendo 216 no grupo da vacina BIOMR, e 216 no grupo da vacina BIOTVV – Diagrama 2.

Diagrama 2: Participantes vacinados e excluídos, na coorte para análise por intenção de tratamento (IT) da reatogenicidade.



Os 30 primeiros participantes incluídos fizeram hemograma pré e pós vacinação, destes, 6 apresentaram neutropenia na coleta após a vacinação, sendo que um já apresentava também pré-vacinação, e por isto foi encaminhado ao hematologista do Hospital Varela Santiago. Os membros do CIMS, o pesquisador responsável, e a coordenação médica do patrocinador, optaram pela análise de um terceiro hemograma, que seria coletado junto com a amostra para a avaliação de imunogenicidade. Os resultados desta análise mostraram valores de neutrófilos dentro dos intervalos considerados referência de normalidade.

Os eventos adversos solicitados sistêmicos foram mais frequentes que os locais, após as duas vacinas.

Dos eventos adversos locais solicitados, o mais frequente foi a dor no local da injeção, sendo 13,4% relatados após a vacina BIOMR, e 14,8% após a vacina BIOTVV, a maioria foi de leve intensidade, principalmente nos 3 primeiros dias após a vacinação. Dos eventos adversos sistêmicos solicitados, o mais frequente foi a febre, sendo 35,2% após a vacina BIOMR, e 42,6% após a vacina BIOTVV - Tabela 26.

Tabela 26: Distribuição dos participantes de pesquisa segundo presença de eventos adversos solicitados até 10 dias após a vacinação, por vacina.

Eventos adversos solicitados	Vacina					
	Bio MR			Bio TVV		
	Nº de participantes	%	IC 95%	Nº de participantes	%	IC 95%
Local						
Dor	29	13,4	(8,9 ; 18)	32	14,8	(10,1 ; 19,6)
Inchaço	4	1,9	(0,1 ; 3,6)	5	2,3	(0,3 ; 4,3)
Vermelhidão	8	3,7	(1,2 ; 6,2)	12	5,6	(2,5 ; 8,6)
Sistêmico						
Manchas	30	13,9	(9,3 ; 18,5)	25	11,6	(7,3 ; 15,8)
Febre	76	35,2	(28,8 ; 41,6)	92	42,6	(36 ; 49,2)
Irritação	55	25,5	(19,7 ; 31,3)	80	37,0	(30,6 ; 43,5)
Perda de apetite	74	34,3	(27,9 ; 40,6)	80	37,0	(30,6 ; 43,5)
Sonolência	70	32,4	(26,2 ; 38,6)	81	37,5	(31 ; 44)

Em relação aos registros da temperatura axilar, a mediana e a média foram valores próximos a 36°C, após as duas vacinas, todos os dias após a vacinação. A frequência de relato de febre, temperaturas axilares que variaram de 37,5°C até 38,4°C, foi maior do 6º até o 10º dia após a vacinação após as duas vacinas.

Foram relatados 531 eventos adversos não solicitados após a vacina BIOMR, e 489 após a vacina BIOTVV, durante todo o estudo. Destes, 6 (1,1%) foram classificados como graves, no grupo da vacina BIOMR, e 12 (2,5%) no grupo da vacina BIOTVV– Tabela 27.

Tabela 27: Distribuição dos eventos adversos não solicitados, graves e não graves, por vacina.

Teve evento adverso grave?	Vacina			
	Bio MR		Bio TVV	
	Nº de eventos adversos não solicitados	%	Nº de eventos adversos não solicitados	%
Sim	6	1,1	12	2,5
Não	525	98,9	477	97,5
<i>Total</i>	<i>531</i>	<i>100,0</i>	<i>489</i>	<i>100,0</i>

A maior frequência de relato de eventos adversos não solicitados ocorreu na visita 2 do estudo, isto é, após a vacina BIOMR ou BIOTVV. Estes eventos foram doenças comuns da infância, como resfriado, gastroenterite, parasitose intestinal, anemia, infecção de vias aéreas superiores, dentre outros.

Nenhum evento adverso grave (EAG) teve causalidade atribuída às vacinas, e todos evoluíram com cura, sem sequelas.

Dos 18 EAG, 6 ocorreram após a BIOMR, e 10 ocorreram após a BIOTVV - Tabela 28.

Tabela 28: Eventos Adversos Graves.

Cadastro	Vacina	Evento	Visita
24010062	Bio TVV	Bronquiolite	Visita Extra
24010083	Bio TVV	Pneumonia	Visita 4
24010084	Bio TVV	Pneumonia	Visita Extra
24010095	Bio MR	Gastroenterite	Visita Extra
24010148	Bio TVV	Pneumonia	Visita Extra
24010148	Bio TVV	Pneumonia	Visita Extra
24010169	Bio TVV	Enterovirose	Visita Extra
24010255	Bio MR	Pneumonia	Visita 3
24010255	Bio MR	Pneumonia	Visita 4
24010277	Bio TVV	Pielonefrite	Visita 5
24010287	Bio TVV	Tosse produtiva	Visita 2
24010287	Bio TVV	Vômitos	Visita 2
24010287	Bio TVV	Obstipação intestinal	Visita 2
24010287	Bio TVV	Pneumonia	Visita 2
33020022	Bio MR	Pneumonia	Visita 4
33030012	Bio TVV	Traumatismo craniano com hemorragia intracraniana causada por queda do colo de um adulto.	Visita Extra
33030017	Bio MR	Gastroenterite	Visita 2
33030040	Bio MR	Gastroenterite com desidratação Grau II	Visita Extra

8 DISCUSSÃO

O estudo de fase I forneceu evidência de segurança da vacina BIOMR.

A reatogenicidade da vacina BIOMR, nas duas fases do estudo clínico, foi baixa e de leve intensidade, o mesmo perfil de reatogenicidade da vacina tríplice viral (Ministério da Saúde, 2008; bula vacina tríplice viral Bio-Manguinhos). Os eventos adversos não solicitados incluíram sinais e sintomas de doenças não relacionadas à vacinação (eventos coincidentes), cuja frequência não é possível determinar. A comparação dos resultados com dados da vacina tríplice viral é devida à escassez de publicações com vacinas dupla viral de outros fabricantes. Os eventos adversos locais pouco frequentes, e a febre como manifestação sistêmica mais frequente, 5-15%, eram esperados (Ministério da Saúde, 2014). A frequência de febre na fase II/III foi maior que a encontrada no estudo de fase III da vacina tríplice viral de Santos *et al.* (2019) – 28,3%, e no estudo de fase III da vacina tríplice viral da Merck e da GSK, 33,1% de Klein *et al.* (2019), porém com as estimativas estão dentro dos intervalos de confiança do estudo de fase II/III, e menor que a relatada no estudo de Martins *et al.* (55,6%), e no estudo do Stuck *et al.* (2002) (48,5%), provavelmente pela definição de febre e uso de metodologias diferentes para a sua aferição.

No estudo de fase I, apesar de todos os participantes incluídos serem soropositivos para rubéola, e a maioria para sarampo, antes da 1ª dose de BIOMR, a razão dos títulos médios geométricos pós/pré-vacinação, foi três vezes maior para sarampo, e uma vez e meia para rubéola, indicando que a vacina tinha um potencial imunogênico. Os participantes eram soropositivos pré-vacinação, provavelmente, pelo número de doses de vacinas administradas com componentes sarampo e rubéola, em campanhas de vacinação, como a da rubéola em 2008 (Ministério da Saúde, 2009), e/ou por infecção adquirida. O estudo de fase II/III da BIOMR demonstrou bons resultados de imunogenicidade dos componentes do sarampo e rubéola, após a primeira dose. A soropositividade, e os TMG, para sarampo e rubéola, pré-vacinação, observada num percentual pequeno dos lactentes incluídos no estudo da fase II/III, foram decorrentes, provavelmente, de anticorpos maternos (NICOARA *et al.*, 1999). Tais anticorpos podem interferir na resposta imunológica às vacinas, que variará de acordo com a idade da vacinação. (HUANG *et al.*, 1990). A resposta imunológica às vacinas com os componentes sarampo e rubéola, em diferentes faixas etárias, tem sido estudada há muitos anos. A opção de incluir lactentes de 11 meses no estudo na fase II/III, permitiu a avaliação da vacina dupla viral em lactentes que fariam a primeira dose da vacina para sarampo e rubéola aos 12 meses de idade, com pouca interferência de anticorpos maternos. A indicação da idade para o uso da

vacina dupla viral, no pedido de registro à Anvisa, e na bula, será a mesma da avaliada no estudo clínico (ANVISA, 2010), isto é, “uso a partir de 11 meses de idade”, com a ressalva de que, considerados os resultados de reatogenicidade e imunogenicidade, a conjuntura epidemiológica determina em última análise a idade ótima para vacinação.

Os programas nacionais de imunização que introduzirem a vacina BIOMR para menores de 11 meses, deverão considerar a possibilidade de falha vacinal primária, quanto menor for a idade de administração da vacina. Dos participantes incluídos com anticorpos detectados para sarampo e rubéola pré-vacinação, poucos tiveram aumento de quatro vezes os títulos pré-imunização. A administração de vacinas com o componente sarampo, em idades mais precoces, compromete a resposta imunológica, após uma dose, e ainda pode ter um impacto nas falhas vacinais após duas doses da vacina contra o sarampo. Embora a cobertura vacinal de duas doses seja mais crítica para interromper a transmissão do sarampo, uma idade mais avançada da primeira dose pode ser necessária para manter o alto nível de imunidade da população. (CARAZO *et al.*, 2020). A soroconversão para sarampo abaixo dos 90% em lactentes de 11 meses, confirma a indicação da vacina a partir de 12 meses. Ou seja, os dados para essa vacina não diferem dos dados publicados de outras vacinas para sarampo e rubéola, que embasam a recomendação da administração da 1ª dose a partir de 12 meses de idade. As taxas de soroconversão para sarampo e rubéola, após a vacina BIOMR, foram semelhantes às relatadas em estudos anteriores de vacinas para sarampo e rubéola, em crianças de 12 meses, com as mesmas cepas vacinais, e metodologia para a avaliação da imunogenicidade (STUCK *et al.*, 2002; SANTOS *et al.*, 2019). No estudo de Santos *et al.* (2019), a soroconversão para sarampo foi de 89,7% (IC 95% 87,9; 91,4), em lactentes vacinados aos 12 meses de idade. Na fase II/III, após duas doses da vacina tetra viral, a soroconversão aos componentes da vacina BIOMR foi de 100% nos dois grupos do estudo, indicando semelhança na resposta imunológica aos componentes sarampo e rubéola, independente da vacina administrada na 1ª dose, BIOMR ou BIOTVV.

Os títulos médios geométricos do sarampo e da rubéola foram semelhantes aos de estudos anteriores com vacinas para sarampo e rubéola, que usaram a mesma metodologia para avaliar a imunogenicidade, e a mesma faixa etária de participantes. (USONIS *et al.*, 1999; CROVARI *et al.*, 2000; MARTINS *et al.*, 2015; SANTOS *et al.*, 2019). No guia de avaliação clínica de vacinas da OMS, 2016, parece ser facultativa a análise de soroconversão ou dos títulos médios geométricos como critério de não inferioridade. Apesar do protocolo de fase II/III ter considerado a diferença de soroconversão como critério de não-inferioridade, as informações das duas análises se complementam.

A segurança, a reatogenicidade e a imunogenicidade dos componentes da vacina dupla viral já foram relatadas em trabalhos publicados, tanto nas apresentações monovalente, quanto combinadas com outros componentes, como caxumba e varicela (CLARKE *et al.*, 2016; SANTOS *et al.*, 2019). A combinação de vacinas pode resultar no aumento da reatogenicidade, ou na possibilidade de comprometimento da imunogenicidade. Porém, parece pouco provável que afete a segurança da vacina. As vacinas combinadas são geralmente compostas de vacinas individuais já utilizadas na rotina de imunização, combinadas em uma única injeção. Para tais produtos, grandes quantidades de dados de segurança coletados são relevantes. Os componentes individuais foram submetidos, provavelmente, à avaliação pré-clínica e clínica, e pode haver, além disso, dados substanciais de segurança pós registro. Na maioria dos casos, eles já são administrados concomitantemente, e foram estudados neste cenário até certo ponto. Portanto, eles podem não apresentar o mesmo nível de preocupação de segurança que as vacinas com novos imunógenos. (ELLENBERG, 2001). Uma alternativa à realização de estudos clínicos de fase I, e talvez fase II/ III, para combinações de vacinas conhecidas, ou com retirada de componentes antigênicos, poderia ser a realização de estudos de fase IV, ou estudos pós registro. O acompanhamento pela equipe da Farmacovigilância, estimulando as notificações de eventos adversos, seria uma alternativa. Ademais, a realização da fase II/III da BIOMR, sem necessidade de realizar uma fase II para definição de dose e esquema de vacinação, foi possível justamente pela disponibilidade de dados acumulados com a vacina tríplice viral. Alguns estudos que avaliaram a administração de vacinas combinadas, mostraram aumento de reatogenicidade, possivelmente pela interação entre os componentes vacinais. O estudo MacDonald *et al.* (2014) mostrou que o risco de convulsões febris após a primeira dose de vacina combinada para sarampo, caxumba, rubéola e varicela, era duas vezes maior que a vacina sem o componente varicela. O estudo de Vestergaard *et al.* (2004) já tinha mostrado uma diferença de risco pequena para convulsão febril em crianças vacinadas para sarampo, caxumba e rubéola, comparado com o risco de crianças não vacinadas.

A administração de vacinas combinadas feitas na mesma seringa, frequentemente são provenientes de um único frasco, todavia, no caso da vacina para difteria, tétano, coqueluche (DTP), e hemófilo tipo B (Hib), o componente DTP é o diluente, que é aspirado no frasco do componente Hib, liófilo, para a sua diluição, e homogeneização da vacina. No estudo de Martins *et al.* (2007), foi avaliado o aumento da frequência de episódio hipotônico hiporresponsivo (EHH), após a administração da vacina DTP/Hib na mesma seringa. Os autores concluíram que a vacina DTP/ Hib, usada no PNI, apresentava um perfil de reatogenicidade semelhante ao de outras vacinas combinadas DTP com componente coqueluche de células inteiras, anteriormente

avaliadas. Os relatos de aumento na frequência de EHH, podem ser parcialmente explicados pela caracterização incorreta da síndrome.

Existe um receio de que o risco de “hipersensibilidade”, como uma reação adversa, possa ser maior com uma vacina injetável, em relação às vacinas não injetáveis, uma vez que a maioria das vacinas é administrada por via parenteral. Portanto, recomenda-se cautela extra quando administrado pela primeira vez em humanos (MEHTA *et al.*, 2015). Nas duas fases do estudo não houve reação de hipersensibilidade pós vacinal. As reações adversas imunomediadas, como a anafilaxia, são raras, e podem frequentemente estar associadas aos aditivos ou componentes residuais da vacina (MILLER *et al.*, 2020). Para o desenvolvimento de uma vacina para sarampo e rubéola, que utilizou o mesmo processo de produção da vacina para sarampo, caxumba e rubéola, parece improvável que haja diferença na segurança da vacina, em comparação às combinações que agregam mais componentes à sua formulação.

Quanto à neutropenia pós vacinal apresentada por dois participantes na fase I, e por 6 participantes na fase II/III, é uma reação adversa comum a algumas vacinas, e tem caráter geralmente transitório e benigno, conforme observado nas duas fases dos estudos da vacina. (MARKOVA *et al.*, 2017; MUTURI KIOI *et al.*, 2016)

A mesma preocupação com a possibilidade de alteração de reatogenicidade e imunogenicidade com o uso de vacinas combinadas, existe para a coadministração de vacinas. Existem estudos publicados que avaliaram a coadministração da vacina tríplice viral e dupla viral, com outras vacinas. No estudo de Nascimento Silva *et al.* (2011), foi avaliada a administração simultânea, em diferentes injeções, e com intervalo de 30 dias, da vacina tríplice viral e febre amarela, em crianças de 12 a 23 meses de idade. No grupo que fez a vacina simultânea, houve menor resposta imunológica para rubéola, caxumba e febre amarela, em comparação ao grupo que fez as vacinas com intervalo de 30 dias. Com a perspectiva de uso da vacina dupla viral no continente africano, em áreas com indicação da vacina febre amarela, haverá de se levar em consideração a falha vacinal primária, em lactentes, devido aos anticorpos maternos, e a interação dos vírus vacinais, nos casos de coadministração. Não obstante a sugestão de avaliação de coadministração da vacina dupla viral, discutida nas reuniões de planejamento dos estudos clínicos da vacina BIOMR, com Anvisa e OMS, não parecia plausível a sua necessidade, uma vez que existem estudos de coadministração de vacinas com os componentes sarampo e rubéola. Ademais, se necessário, estudos de fase IV poderão ser realizados para este fim. No estudo de Clarke *et al.* (2016), foi avaliada a segurança e a imunogenicidade da coadministração da vacina dupla viral do *Serum Institute of India*, com febre amarela e poliomielite inativada (IPV), em crianças de 9 meses de idade, Os resultados

deste estudo demonstram que, embora a coadministração das vacinas para sarampo, rubéola e febre amarela esteja associada a uma redução nos níveis de anticorpos contra rubéola e febre amarela, e que foram ainda mais comprometidos com a adição de IPV, as taxas de soroconversão foram mantidas para ambos os antígenos. Recomendou-se que as vacinas fossem coadministradas, e que houvesse monitoramento de soroprevalência para rubéola e febre amarela. Não houve questões de segurança com a coadministração das vacinas. A OMS recomenda a coadministração de vacinas inativadas ou de vírus atenuado, com vacinas com o componente rubéola, inclusive a vacina da febre amarela. Embora possa haver interferência imunológica entre as duas vacinas, quando administradas simultaneamente, resultando em títulos de anticorpos um pouco mais baixos contra rubéola e febre amarela, as taxas de soroconversão são as mesmas. (OMS, 2020).

O primeiro tamanho amostral calculado para o estudo clínico de fase II/III, que seria realizado na África, atendia ao desenho proposto de de-escalamento etário e avaliação de consistência clínica de lotes. A Anvisa não exige avaliação de consistência clínica de lotes para registro de vacinas, e a OMS considera a sua avaliação nas vacinas com possibilidade de variabilidade inerente à sua produção (OMS, 2016). Não parece ser o caso, considerando o estudo de Santos *et al.* (2019), quando foi avaliada a consistência clínica de três lotes produzidos em escala industrial para o estudo clínico de fase III.

Com a alteração do local de realização do estudo de fase II/III para o Brasil, um novo tamanho amostral foi calculado. Para isto, levou-se em consideração a avaliação de consistência clínica dos lotes realizada no estudo de fase III da vacina tríplice viral (SANTOS *et al.*, 2019), e o conhecimento adquirido de reatogenicidade e segurança de seu uso durante muitos anos na rotina de imunização. O novo tamanho amostral foi cinco vezes menor que o calculado inicialmente, com a retirada do de-escalamento etário e a avaliação de consistência clínica dos lotes.

No estudo de fase I foi avaliada a segurança da administração de duas doses da vacina dupla viral. Entretanto, na fase II/III, optou-se por manter o número de injeções previstas pelo calendário de imunização para a tríplice viral, tetra viral e varicela, para não trazer desconforto a mais ao participante do estudo, em relação ao que seria feito na rotina de vacinação. Além disto, os esquemas vacinais propostos no estudo tiveram o objetivo também de não deixar o grupo da vacina BIOMR suscetível à caxumba, a partir de 12 meses de idade, idade recomendada para a vacinação pelo PNI.

9 CONCLUSÃO

Após a finalização dos estudos, observou-se que a segurança, a reatogenicidade e a imunogenicidade da vacina BIOMR tem perfil semelhante ao já descrito para outras vacinas com os componentes sarampo e rubéola.

A bibliografia disponível acerca das exigências regulatórias da Anvisa e da OMS foi suficiente e de qualidade. Porém, percebe-se uma escassez na literatura de estudos clínicos de vacinas com dados sobre seus planejamentos, e reflexões que considerem a trajetória regulatória exigida.

Os métodos dos estudos clínicos realizados de fase I e fase II/III foram diferentes dos inicialmente planejados, apresentados e discutidos.

Observou-se que apesar das publicações com as exigências para registro e pré-qualificação de vacinas, ainda existem questões quanto ao entendimento do conceito de uma nova vacina, resultado de combinações de vacinas já registradas, e o necessário para considerar sua segurança e eficácia.

Milstien *et al.* (2004) traz a reflexão sobre a necessidade de aumento na capacidade de autorização e avaliação dos dados dos ensaios clínicos de vacinas, pelas agências regulatórias, e OMS, considerando o cenário epidemiológico das doenças nos países em desenvolvimento. É preciso que haja mais celeridade nas avaliações das vacinas prioritárias pela OMS, pelas agências regulatórias, e pela própria OMS. Nishioka *et al.* (2013), comenta sobre a Rede de Reguladores de Vacinas dos Países em Desenvolvimento (DCVRN), estabelecida em 2004 pela OMS, que inclui representantes das autoridades reguladoras de vacinas de nove países emergentes. Sua finalidade é contribuir para o fortalecimento das Autoridades Reguladoras Nacionais (NRAs) dos países em desenvolvimento, onde as vacinas são fabricadas, particularmente na área de autorização de ensaios clínicos e avaliação de dados clínicos.

A vacina BIOMR provavelmente será registrada e pré-qualificada em 2021, 4 anos após o anúncio feito no portal de notícias da Fiocruz na internet (Portal Fiocruz, 2013). E após um ano da primeira meta para eliminação global do sarampo e da rubéola (Iniciativa Sarampo e Rubéola, 2020).

As discussões do plano de desenvolvimento clínico para a vacina BIOMR foram realizadas em conjunto com o laboratório produtor, Bio-Manguinhos, a Agência Nacional de Vigilância Sanitária, e a Organização Mundial da Saúde, e isto foi produtivo.

A consulta à Anvisa, via parlatório, permite que um resumo dos estudos clínicos seja apresentado, e posteriormente ajustado, previamente à submissão do protocolo.

A reunião de apresentação e discussão do plano de desenvolvimento clínico para a OMS, com a Anvisa presente, possibilita um alinhamento entre o produtor da vacina, a agência regulatória local e a OMS. No entanto, parece que ainda existe espaço para implementação de processos que agilizem o registro e a pré-qualificação de vacinas consideradas prioritárias para a saúde pública mundial, principalmente quando resultantes de combinações de vacinas já registradas.

Este alinhamento entre a Anvisa e a OMS, está de acordo as lições aprendidas e perspectivas relatadas por Dellepiane *et al.* (2015), como a introdução de um procedimento simplificado para a avaliação de vacinas produzidas em países selecionados com agências regulatórias rigorosas, e que concordam em colaborar com a OMS, fornecendo os relatórios de avaliação, relatórios de inspeção e resultados de teste para os produtos candidatos.

O serviço de pré-qualificação fornecido pela OMS é, entretanto, considerado uma solução provisória à medida que a capacidade nacional para processos regulatórios é construída. (DELLEPIANE, 2015).

Considerando as estratégias globais para a eliminação de doenças; os calendários de imunização incompletos em alguns países em desenvolvimento, em relação ao número de doses recomendadas; a transmissão de doenças virais por viajantes não vacinados, e o conseqüente reaparecimento de doenças já eliminadas, e o número limitado de doses de vacinas consideradas prioritárias pela OMS, faz-se necessário melhorias no processo de discussão dos planos de desenvolvimento clínico de vacinas.

Assim, conclui-se ser imperativo o envio de propostas à Anvisa e à OMS, como o compartilhamento de experiências entre os laboratórios produtores e as agências regulatórias, através da formação de redes de trabalho; a necessidade de transparência nos processos de registro e pré-qualificação de vacinas, quanto ao cumprimento das exigências regulatórias em relação à experimentação clínica; e a possibilidade de consulta a um comitê de especialistas em vacinas, estabelecido no momento da avaliação do plano de desenvolvimento clínico. A consideração da avaliação da Anvisa, e de outras agências regulatórias, talvez permita no futuro que vacinas classificadas como prioritárias pela OMS, sejam fornecidas diretamente ao Unicef, ou mesmo aos países em desenvolvimento. É preciso que o tempo de acesso aos esquemas de vacinação recomendados seja reduzido, e que o plano de desenvolvimento clínico de uma nova vacina, e o seu fluxo regulatório, sejam facilitadores deste processo.

REFERÊNCIAS

ANDRUS, J. K. Liderança na saúde global: o caso de Ciro de Quadros, um exemplo de valores, coragem e visão. *Rev Panam Salud Publica*, p. 5, [s.d.].

Agência Brasil. Brasil perderá status de país livre do sarampo após caso no Pará. 2019a. Disponível em: <https://agenciabrasil.ebc.com.br/saude/noticia/2019-03/brasil-perdera-status-de-pais-livre-do-sarampo-apos-caso-no-para>. Acesso em 28 out. 2020.

Agência Brasil. 2016. Disponível em: <https://agenciabrasil.ebc.com.br/geral/noticia/2016-07/sarampo-esta-eliminado-do-brasil-diz-organizacao-mundial-de-saude>. Acesso em 05 out. 2020.

Agência Brasil. 2019b. Disponível em: <https://agenciabrasil.ebc.com.br/saude/noticia/2019-01/brasil-tem-10274-casos-confirmados-de-sarampo>. Acesso em: 05 set. 2020.

Agência Brasil. 2020. Disponível em: <https://agenciabrasil.ebc.com.br/saude/noticia/2020-09/sao-paulo-tem-queda-na-cobertura-de-vacinas-durante-pandemia>. Acesso em: 02 out. 2020.

Agência Brasília. 2020. Disponível em: <https://www.agenciabrasilia.df.gov.br/2020/08/12/previna-se-contra-a-rubeola-com-a-vacina-triplice-viral/>. Acesso em: 29 out. 2020.

Agência Fiocruz de Notícias. Especialistas alertam para a importância da vacinação contra a rubéola. 2008. Disponível em: <https://agencia.fiocruz.br/especialistas-alertam-para-a-importancia-da-vacina-ao-contra-a-rubeola>. Acesso em: 02 out. 2020.

Agência Nacional de Vigilância Sanitária. ANVISA. Guia para Organização do Documento Técnico Comum (CTD) para o Registro e Pós-Registro de Medicamentos. 2019. Disponível em: <https://pesquisa.anvisa.gov.br/upload/surveys/91575/files/Guia%20CTD.pdf>. Acesso em: 01 ago. 2020.

Agência Nacional de Vigilância Sanitária. ANVISA. 2020. Medicamentos. Disponível em: <https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/medicamentos>. Acesso em: 18 nov. 2020.

Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Anvisa. Resolução da Diretoria Colegiada, número 55, 2010. Disponível em: http://bvsmms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/anvisa/2010/res0055_16_12_2010.html#:~:text=Disp%C3%B5e%20sobre%20o%20registro%20de,o%20inciso%20IV%20do%20art. Acesso em 03 ago. 2020.

Birth-18 Years Immunization Schedule | CDC. 2020. Disponível em: <https://www.cdc.gov/vaccines/schedules/hcp/imz/child-adolescent.html>. Acesso em: 30 out. 2020a.

Brazil to export low-cost measles and rubella vaccine. *BBC News*, 28 out. 2013.

Bula Vacina Priorix®. Disponível em: https://br.gsk.com/media/604383/vacina-sarampo-caxumba-rubeola_liofilizada_gds15_11116.pdf. Acesso em: 10 out. 2020.

Bula Vacina Tríplice Viral de Bio-Manguinhos/Fiocruz. Disponível em: <https://www.bio.fiocruz.br/images/memento-terapeutico-digital-2019.pdf>.

CARAZO, S. et al. Effect of age at vaccination on the measles vaccine effectiveness and immunogenicity: systematic review and meta-analysis. *BMC Infectious Diseases*, v. 20, n. 1, p. 251, 29 mar. 2020.

CASTILLO-SOLÓRZANO, C. *et al.* New Horizons in the Control of Rubella and Prevention of Congenital Rubella Syndrome in the Americas. *The Journal of Infectious Diseases*, v. 187, p. S146–S152, 2003.

CDC Global Health – Measles (Rubella). 2020a. Disponível em: <https://www.cdc.gov/measles/hcp/index.html>. Acesso em: 26 out. 2020.

CHERRY, J. D.; ZAHN, M. Clinical Characteristics of Measles in Previously Vaccinated and Unvaccinated Patients in California. *Clinical Infectious Diseases*, v. 67, n. 9, p. 1315–1319, 15 out. 2018.

CHOW SC, Shao J, Wan H. (2008). *Sample size calculations in Clinical Research*. Second Edition. Chapman & Hall/CRC by Taylor & Francis Group, LLC. Capítulo 4. ISBN 978-1-58488-982-3.

CLARKE, E. et al. Safety and immunogenicity of inactivated poliovirus vaccine when given with measles-rubella combined vaccine and yellow fever vaccine and when given via different administration routes: a phase 4, randomised, non-inferiority trial in The Gambia. *The Lancet. Global Health*, v. 4, n. 8, p. e534-547, 2016a.

COMISSÃO NACIONAL DE INCORPORAÇÃO DE TECNOLOGIAS NO SUS – CONITEC. VacinaTetraviral-final. 2013. Disponível em: <http://conitec.gov.br/images/Incorporados/VacinaTetraviral-final.pdf>. Acesso em: 29 out. 2020

Council for international organizations of medical sciences e Working group - 2005 - Management of safety information from clinical tri.pdf. Disponível em: https://cioms.ch/wp-content/uploads/2017/01/Mgment_Safety_Info.pdf. Acesso em: 18 nov. 2020

CROVARI, P. et al. Reactogenicity and immunogenicity of a new combined Measles–Mumps–Rubella vaccine: results of a multicentre trial. *Vaccine*, v. 18, n. 25, p. 2796–2803, 15 jun. 2000.

DATASUS. 2007. Disponível em: <http://www2.datasus.gov.br/DATASUS/index.php>.

DECKER, M.D., Edwards KM. 1999. Combination Vaccines. In Plotkin SA, Orenstein WA, *Vaccines*, 3rd ed. Philadelphia, PA, WB Saunders Company, 1999:508–530.

DE QUADROS, C. A. *et al.* Progress toward Measles Eradication in the Region of the Americas. *The Journal of Infectious Diseases*, v. 187, p. S102–S110, 2003.

DELLEPIANE, N.; WOOD, D. Twenty-five years of the WHO vaccines prequalification programme (1987–2012): Lessons learned and future perspectives. *Vaccine*, v. 33, n. 1, p. 52–61, 1 jan. 2015.

Developing Countries Manufactures Network (DCVMN). A new Measles-Rubella vaccine prequalified by WHO: Another affordable option for vaccine supply. 2019. Disponível em: <https://www.dcvmn.org/A-new-Measles-Rubella-vaccine-prequalified-by-WHO-Another-affordable-option-for>. Acesso em: 02 out. 2020.

ELLENBERG, S. S. Evaluating the Safety of Combination Vaccine. *Clinical Infectious Diseases*, v. 33, n. Supplement_4, p. S319–S322, 15 dez. 2001a.

Fundação Bill e Melinda Gates. Vaccine delivery strategy overview. 2020. Disponível em: <https://www.gatesfoundation.org/what-we-do/global-health/vaccine-development-and-surveillance>. Acesso em: 28 out. 2020a.

GALLONE, M.S., Germinario, C., Larocca, A., Tafuri, S.. Long time immunogenicity of measles vaccine in the vaccination era: An open question. *Human vaccines & immunotherapeutics*. 2017; 1(13). p.117–119. Disponível em <http://dx.doi.org/10.1080/21645515.2016.1227519>. Acesso em: 12 out. 2019.

GREENWOOD, B. The contribution of vaccination to global health: past, present and future. *Philosophical Transactions of the Royal Society B: Biological Sciences*, v. 369, n. 1645, 19 jun. 2014.

Guidance for Industry Toxicity Grading Scale for Healthy Adult and Adolescent Volunteers Enrolled in Preventive Vaccine Clinical Trials, 2007, U.S. Food and Drug Administration.

HOMMA, A. et al. Atualização em vacinas, imunizações e inovação tecnológica. *Ciência e Saúde Coletiva*, v. 16, n. 2, p. 445–458, fev. 2011.

How to cite IBM SPSS Statistics or earlier versions of SPSS. CT742. Disponível em: <https://www.ibm.com/support/pages/how-cite-ibm-spss-statistics-or-earlier-versions-spss>. Acesso em: 18 nov. 2020.

HUANG, L. M. et al. Effect of monovalent measles and trivalent measles-mumps-rubella vaccines at various ages and concurrent administration with hepatitis B vaccine. *The Pediatric Infectious Disease Journal*, v. 9, n. 7, p. 461–465, jul. 1990a.

Instituto de Tecnologia em Imunobiológicos. Bio-Manguinhos/Fiocruz. Tríplex viral. 2009. Disponível em: <https://www.bio.fiocruz.br/index.php/br/produtos/vacinas/triplice-viral>. Acesso em 28 out. 2020.

Instituto de Tecnologia em Imunobiológicos. Bio-Manguinhos. Sarampo. 2019. Disponível em: <https://www.bio.fiocruz.br/index.php/br/sarampo>. Acesso em 08 ago. 2020.

Instituto de Tecnologia em Imunobiológicos. Bio-Manguinhos. Mudando a história: parcerias alteraram a situação do sarampo no país - Página 1. 2014. Disponível em: <https://www.bio.fiocruz.br/index.php/br/noticias/811-mudando-a-historia-parcerias-alteraram-a-situacao-do-sarampo-no-pais?start=1>. Acesso em: 15 jul. 2020.

Instituto de Tecnologia em Imunobiológicos. Bio-Manguinhos. Tríplex Viral. 2009. Disponível em: <https://www.bio.fiocruz.br/index.php/br/produtos/vacinas/triplice-viral>. Acesso em 15 jul. 2020

Instituto de Tecnologia em Imunobiológicos. Bio-Manguinhos. História 2017. 2019. Disponível em: <https://www.bio.fiocruz.br/index.php/br/noticias/1592-fiocruz-participa-do-evento-ciencia-tecnologia-e-inovacao-em-saude-do-ministerio-da-saude>. Acesso em: 15 jul. 2020.

Instituto de Tecnologia em Imunobiológicos. Bio-Manguinhos. Quem Somos. 2020. Disponível em: <https://www.bio.fiocruz.br/index.php/br/home/quem>

Ministério da Saúde. Calendário de Vacinação. 2020a. Programa Nacional de Imunização. Disponível em: <https://www.saude.gov.br/files/imunizacao/calendario/Calendario.Nacional.Vacinacao.2020.atualizado.pdf>. Acesso em: 30 out. 2020.

Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. 2019b. Instrução Normativa Referente ao Calendário Nacional de Vacinação. Disponível em: <https://portalarquivos2.saude.gov.br/images/pdf/2019/abril/24/Site-Instrucao-Normativa-Calendario-.pdf>. Acesso em: 15 out. 2020.

Ministério da Saúde. Programa Nacional de Imunizações 30 anos. Brasília. 2003. Disponível em: <https://bvsmms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/livro_30_anos_pni.pdf>. Acesso em: 28 out. 2020

Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Boletim Epidemiológico do Sarampo, número 51. 2020b. Disponível em: <http://portalarquivos.saude.gov.br/images/pdf/2020/marco/04/Boletim-epidemiologico-SVS-09-final.pdf>. Acesso em: 10 out. 2020.

Ministério da Saúde. Brasil livre da rubéola: campanha nacional de vacinação para eliminação da rubéola, Brasil, 2008: relatório. 1a ed. Brasília, DF: Ministério da Saúde, 2009.

Ministério da Saúde. Plano de Contingência para Resposta às Emergências em Saúde Pública Sarampo. 2016. Disponível em: http://bvsmms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/plano_contingencia_resposta_emergencias_sarampo.pdf. Acesso em: 10/08/20

Ministério da Saúde. Relatório da verificação dos critérios de eliminação da transmissão dos vírus endêmicos do sarampo e rubéola e da síndrome da rubéola congênita (SRC) no Brasil. 2010. Disponível em: http://bvsmms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/relatorio_verificacao_criterios Eliminacao_sarampo.pdf Acesso em: 05/09/2020.

Ministério da Saúde. Manual de Vigilância Epidemiológica de Eventos Adversos Pós-Vacinação. 3ª ed. Brasília. 2014.

MUTURI-KIOI, V. et al. Neutropenia as an Adverse Event following Vaccination: Results from Randomized Clinical Trials in Healthy Adults and Systematic Review. PLoS ONE, v. 11, n. 8, 4 ago. 2016a.

NASCIMENTO SILVA, J. R. Camacho, L.A.B., Squeira, M.M.S., Freire, M.F. *et al.* Mutual interference on the immune response to yellow fever vaccine and a combined vaccine against measles, mumps and rubella. *Vaccine*, v. 29, n. 37, p. 6327–6334, ago. 2011.

NICOARA, C. et al. Decay of Passively Acquired Maternal Antibodies against Measles, Mumps, and Rubella Viruses. *Clinical and Diagnostic Laboratory Immunology*, v. 6, n. 6, p. 868–871, nov. 1999.

NISHIOKA, S.A, Southern J., Domiguez R., Dellepiane,N. Helping each other regulate clinical trials: a network of vaccine regulators from developing countries. *Clinical Investigation*, 2013; 3(2): 113–117.

ORENSTEIN W.A., Cairns, L., Hinmam *et al.* 2018a. A Measles and Rubella Global Strategic Plan 2012–2020 midterm review report: Background and summary - ScienceDirect. Disponível

em: <<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0264410X17314731>>. Acesso em: 18 nov. 2020.

Organização das Nações Unidas. Objetivos de Desenvolvimento do Milênio | ONU Brasil. Disponível em: <<https://nacoesunidas.org/tema/odm/>>. Acesso em: 23 mar. 2020.

Organização Pan-Americana de Saúde. Boas Práticas Clínicas: Documento das Américas. 2005.

Organização Pan-Americana de Saúde/ OMS. Brasil. 2015a. Disponível em: <https://www.paho.org/bra/index.php?option=com_content&view=article&id=4958:opas-oms-entrega-certificado-de-eliminacao-da-rubeola-para-o-brasil&Itemid=812>. Acesso em: 17 nov. 2020.

PAULES, C. I.; MARSTON, H. D.; FAUCI, A. S. Measles in 2019 — Going Backward. *New England Journal of Medicine*, 17 abr. 2019a.

PAUNIO, M. et al. Secondary measles vaccine failures identified by measurement of IgG avidity: high occurrence among teenagers vaccinated at a young age. *Epidemiology and Infection*, v. 124, n. 2, p. 263–271, abr. 2000.

PILLSBURY, A.; QUINN, H. An assessment of measles vaccine effectiveness, Australia, 2006–2012. *Western Pacific Surveillance and Response Journal: WPSAR*, v. 6, n. 3, p. 43–50, 9 jul. 2015.

PLOTKIN, S.A., Plotkin, S.L. A short history of vaccination. *Vaccines*. 7.ed. Elsevier. Philadelphia. 2018. p.1.

PLOTKIN, S. A. Measles: Breakouts and Breakthroughs. *Journal of the Pediatric Infectious Diseases Society*, v. 8, n. 4, p. 289–290, 25 set. 2019.

Portal Fiocruz. Brasil vai exportar vacina contra sarampo e rubéola a partir de 2017. Disponível em: <<https://portal.fiocruz.br/noticia/brasil-vai-exportar-vacina-contrasarampo-e-rubeola-partir-de-2017>>. Acesso em: 18 nov. 2020.

REEF S.E., Plotkin S.A. Rubella vaccine. In: Plotkin SA, Orenstein WA, Offit PA (Eds). *Vaccines*, 6th ed. Saunders, 2018 (Edição eletrônica).

RISCO-RISCO, C. *et al.* Epidemiology of measles in vaccinated people, Spain 2003-2014. *Enfermedades Infecciosas Y Microbiología Clínica*, v. 35, n. 9, p. 569–573, nov. 2017.

SANTOS, E.M, Noronha T.G., Cruz, R.L.S., Bragagnolo, C.M. *et al.* Immunogenicity and safety of the combined vaccine for measles, mumps, and rubella isolated or combined with the varicella component administered at 3-month intervals: randomised study. *Memórias do Instituto Oswaldo Cruz*, v. 114, p. e180517, 2019.

Sociedade Brasileira de Pediatria. Surtos de sarampo e rubéola na Europa reforçam a necessidade de vacinação, alertam autoridades sanitárias. 2017. Disponível em: <<https://www.sbp.com.br/imprensa/detalhe/nid/surtos-de-sarampo-e-rubeola-na-europa-reforcam-a-necessidade-de-vacinacao-alertam-autoridades-sanitarias/>>. Acesso em: 17 nov. 2020.

STEIN, C. E. *et al.* The Global Burden of Measles in the Year 2000: A Model That Uses Country-Specific Indicators. *The Journal of Infectious Diseases*, v. 187, p. S8–S14, 2003.

STREBEL, P. *et al.* The Unfinished Measles Immunization Agenda. *The Journal of Infectious Diseases*, v. 187, p. S1–S7, 2003.

STREBEL P.M., Papania M.J., Halsey N.A. Measles vaccine. In: Plotkin SA, Orenstein WA. *Vaccines*, 4th ed, 2004. Philadelphia, Saunders, p. 389-440.

STÜCK, B.; STEHR, K.; BOCK, H. L. Concomitant administration of varicella vaccine with combined measles, mumps, and rubella vaccine in healthy children aged 12 to 24 months of age. *Asian Pacific Journal of Allergy and Immunology*, v. 20, n. 2, p. 113–120, jun. 2002.

United Nations Children’s Fund. UNICEF. *Vaccines*. 2020. Disponível em: <https://www.unicef.org/supply/vaccines>. Acesso em: 06 ago. 2020.

USONIS, V. *et al.* Reactogenicity and immunogenicity of a new live attenuated combined measles, mumps and rubella vaccine in healthy children. *The Pediatric Infectious Disease Journal*, v. 18, n. 1, p. 42–48, jan. 1999.

Vacinas: sarampo, rubéola e caxumba (MMR). Disponível em: <http://www.cva.ufrj.br/informacao/vacinas/mmr-v.html>>. Acesso em: 18 nov. 2020.

VANDERMEULEN, C. *et al.* Long-term persistence of antibodies after one or two doses of MMR-vaccine. *Vaccine*, v. 25, n. 37–38, p. 6672–6676, 17 set. 2007.

VESTERGAARD, M. *et al.* MMR Vaccination and Febrile Seizures: Evaluation of Susceptible Subgroups and Long-term Prognosis. *JAMA*, v. 292, n. 3, p. 351, 21 jul. 2004.

World Health Organization. *Immunization Agenda 2030: A Global Strategy to Leave No One Behind*. 2020a. Disponível em: <https://www.who.int/teams/immunization-vaccines-and-biologicals/strategies/ia2030>. Acesso em: 28 out. 2020.

World Health Organization. *Vaccines prequalification priority list 2018-2020*. 2018a. Disponível em: https://www.who.int/immunization_standards/vaccine_quality/priority_pq_vaccines_2018_2020/en/. Acesso em: 28 out. 2020.

World Health Organization. *Immunization, Vaccines and Biologicals. Measles*. 2020b. Disponível em: <https://www.who.int/teams/immunization-vaccines-and-biologicals/diseases/measles>. Acesso em: 26 out.2020.

World Health Organization. *Measles*. 2019a. Disponível em: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/measles>. Acesso em: 26 out.2020.

World Health Organization. *Information Sheet Observed Rate of Vaccine Reactions Measles, Mumps and Rubella Vaccines*. 2014. Disponível em: https://www.who.int/vaccine_safety/initiative/tools/MMR_vaccine_rates_information_sheet.pdf. Acesso em: 28 out.2020

World Health Organization.. *A Guide to Introducing a Second Dose of Measles Vaccine into Routine Immunization Schedules*. 2013. Disponível em: file:///C:/Users/elima/Downloads/WHO_IVB_13.03_eng.pdf. Acesso em: 11 out. 2020.

World Health Organization. *Summary of WHO Position Papers - Recommendations for Routine Immunization*. 2020c. Disponível em:

https://www.who.int/immunization/policy/Immunization_routine_table1.pdf. Acesso em: 11 set. 2020.

World Health Organization. Rubella. 2019b. Disponível em: <https://www.who.int/newsroom/fact-sheets/detail/rubella>. Acesso em: 26 out.2020.

World Health Organization. Immunization. Vaccines and Biologicals. Vast progress in reducing rubella, but 3 in 10 children still unprotected against the disease. 2020d. Disponível em: http://www.who.int/immunization/newsroom/vast_progress_reducing_rubella_unprotected/en/>. Acesso em: 18 nov. 2020.

World Health Organization. WHO Prequalified Vaccines. 2020e. Disponível em <https://extranet.who.int/pqweb/>>. Acesso em: 18 nov. 2020.

World Health Organization. Immunization schedules by diseases. 2020f. Disponível em: https://apps.who.int/immunization_monitoring/globalsummary/diseases>. Acesso em: 12 mar. 2020.

World Health Organization. Guidelines on clinical evaluation of vaccines: regulatory expectations. 2016. Disponível em:https://www.who.int/biologicals/Clinical_guidelines_27_January_2016.pdf?ua=1>. Acesso em: 11 nov. 2020

World Health Organization. Vaccine Prequalification Dossier. 2017. Disponível em: https://www.who.int/immunization_standards/vaccine_quality/vaccine_PQ_dossier_122017/en/. Acesso em 03 set. 2020.

World Health Organization. Increasing access to vaccines through technology. 2011. Disponível em: https://www.who.int/phi/publications/Increasing_Access_to_Vaccines_Through_Technology_Transfer.pdf>. Acesso em: 18 nov. 2020

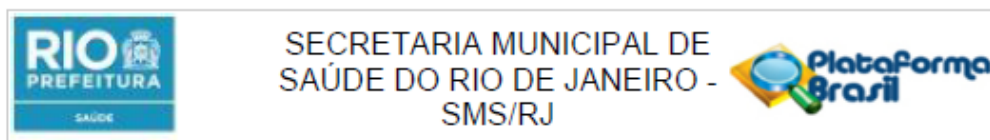
World Health Organization. A system for the prequalification of vaccines for UN supply.2020g Disponível em: http://www.who.int/immunization_standards/vaccine_quality/pq_system/en/>. Acesso em: 5 mar. 2020.

World Health Organization. The Measles & Rubella Initiative Welcomes World Health Assembly Commitment to Measles and Rubella Elimination Goals. 2012. Disponível em: https://www.who.int/immunization/newsroom/measles_rubella_wha_elimination_goals_statement_may12/en/>. Acesso em: 10 out. 2020.

World Health Organization. Global Manual on Surveillance of Adverse Event Following Immunization. 2014b. Disponível em: https://www.who.int/vaccine_safety/publications/Global_Manual_on_Surveillance_of_AEFI.pdf>. Acesso em: 18 nov. 2020

World Health Organization. Summary of the WHO position on Rubella Vaccine- July 2020. 2020. Disponível em: https://www.who.int/docs/default-source/immunization/position_paper_documents/rubella/summary-of-the-who-position-on-rubella-vaccine-2020.pdf?ua=1. Acesso em: 10 jun. 2020.

ANEXO 1 - Parecer do Comitê de Ética em Pesquisa da Secretaria Municipal de Saúde do Rio de Janeiro



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DA EMENDA

Título da Pesquisa: Ensaio clínico de fase II/III para avaliação de imunogenicidade, reatogenicidade e segurança da vacina sarampo, rubéola, produzida por Bio-Manguinhos/Fiocruz (BIOMR), em lactentes de 11 meses de idade.

Pesquisador: TANIA CRISTINA DE MATTOS BARROS PETRAGLIA

Área Temática:

Versão: 5

CAAE: 66513817.1.2001.5279

Instituição Proponente: RIO DE JANEIRO SEC MUNICIPAL DE SAUDE

Patrocinador Principal: FUNDACAO OSWALDO CRUZ

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 4.167.298

Apresentação do Projeto:

Ensaio clínico, controlado, randomizado e duplo cego, cuja hipótese principal é que a vacina BIOMR é não inferior em termos da imunogenicidade ao comparador, a vacina tríplice viral de BioManguinhos (BIOTVV), com perfil de reatogenicidade semelhante ao esperado para o seu comparador.

Tem por finalidade a avaliação da imunogenicidade e reatogenicidade da vacina BIOMR. A hipótese é que essa vacina é não inferior, em termos de imunogenicidade, em relação ao comparador, a vacina sarampo, caxumba e rubéola de Bio-Manguinhos/Fiocruz (TVV). Assim, a vacina em estudo poderá atender ao mercado nacional, e internacional. População do ensaio: Lactentes de ambos os sexos, com 11 meses de idade, residentes na área de abrangência do centro de pesquisa, e que se encaixem nos critérios de elegibilidade.

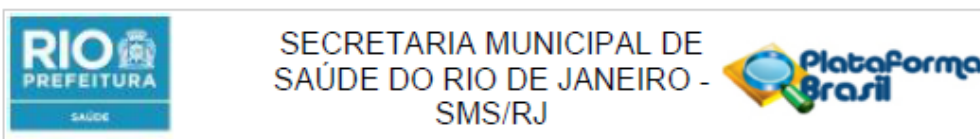
Objetivo da Pesquisa:

Conforme apresentado pelo pesquisador responsável:

Objetivo Primário:

- Avaliar a imunogenicidade, em termos de proporção de soroconversão, de uma dose da vacina BIOMR, em lactentes de 11 meses de idade, em relação à vacina tríplice viral, para os componentes sarampo e rubéola;

Endereço: Rua Evaristo da Veiga, 16, 4º andar
Bairro: Centro **CEP:** 20.031-040
UF: RJ **Município:** RIO DE JANEIRO
Telefone: (21)2215-1485 **E-mail:** ceptsmsrj@yahoo.com.br



Continuação do Parecer: 4.167.298

- Avaliar a reatogenicidade de uma dose da vacina BIOMR, em lactentes de 11 meses de idade.

Objetivo Secundário:

-Avaliar a imunogenicidade, em termos da média geométrica de títulos de anticorpos, de uma dose da vacina BIOMR, em lactentes de 11 meses de idade, em relação à vacina tríplice viral, para os componentes sarampo e rubéola;

- Avaliar a segurança de uma dose da vacina BIOMR, em lactentes de 11 meses de idade, em relação à ocorrência de eventos adversos não solicitados nos 30 dias após a vacinação e eventos adverso graves ao longo da participação no estudo.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Conforme apresentado pelo pesquisador responsável:

Riscos:

Como qualquer medicamento, eventos adversos podem ocorrer. No entanto, os dados dos estudos clínicos com a vacina tríplice viral de BioManguinhos, os dados de farmacovigilância da vacina tríplice viral (PNI e Bio-Manguinhos), o resultado do estudo clínico de fase I com a BIOMR, assim como a semelhança desta vacina com outras já licenciadas em vários países (inclusive o Brasil), nos permite ter uma ideia do tipo de reação esperada. Como o processo de produção e a formulação da vacina BIOMR são semelhantes à vacina tríplice viral de BioManguinhos, com exceção apenas da ausência do componente caxumba, dados de segurança da última foram utilizados como referência para avaliação dos possíveis risco relacionados à administração da BIOMR. Em geral, os eventos adversos à vacinação são de curta duração e autolimitados, de modo que geralmente há recuperação para a cura sem medicamentos. As reações locais são pouco frequentes. Podem ocorrer ardência de curta duração, eritema, hiperestesia e endureção. Nódulo ou pápula com rubor (reação imune do tipo tardio) podem ocorrer em indivíduos com hipersensibilidade aos componentes da vacina. Os casos de abscesso geralmente encontram-se relacionados com infecção secundária e erros durante a imunização (técnica). Manifestações gerais da vacina tríplice viral - Febre: temperatura de 39,5o C ou mais, que surge entre o 5o e o 12o dia após a vacinação, em geral, durando de 1 a 2 dias, às vezes até 5 dias, pode ocorrer em 5% a 15% nos primovacinados. Está relacionada a qualquer um dos componentes da vacina. Crianças predispostas podem apresentar convulsão febril. Cefaleia ocasional, irritabilidade, discreta elevação da temperatura, conjuntivite e/ou manifestações catarrais ocorrem entre o 5o e o 12o dia

Endereço: Rua Evaristo da Veiga, 16, 4º andar
 Bairro: Centro CEP: 20.031-040
 UF: RJ Município: RIO DE JANEIRO
 Telefone: (21)2215-1485 E-mail: ceptsmsrj@yahoo.com.br



SECRETARIA MUNICIPAL DE
SAÚDE DO RIO DE JANEIRO -
SMS/RJ



Continuação do Parecer: 4.167.298

após vacinação, em 0,5% a 4% dos primovacinados. A conjuntivite e as manifestações catarrais estão relacionadas aos componentes do sarampo e da rubéola. Exantema de extensão variável ocorre do 7o ao 14o dia após vacinação, durando em torno de 2 dias, aparece em 5% dos primovacinados, relacionado aos componentes do sarampo e da rubéola. Linfadenopatia pode aparecer do 7o ao 21o dia em menos de 1% dos primovacinados, relacionada ao componente da rubéola.

Riscos relacionados à coleta de sangue - Embora seja um procedimento normalmente seguro, e realizado por profissionais habilitados, a coleta de sangue também pode causar alguns efeitos indesejados, como dor e hematoma locais.

Benefícios:

De acordo com o conhecimento sobre as vacinas em uso neste estudo, inclusive o estudo clínico anteriormente realizado, é provável que os participantes de pesquisa fiquem imunes ao sarampo e à rubéola após uma única dose. No entanto, para garantir máxima proteção contra essas doenças, além da caxumba, preconizada em duas doses na faixa etária de 12 a 15 meses, serão oferecidas duas doses adicionais da vacina contra

sarampo e rubéola, combinadas com o componente caxumba. O PNI inclui o componente varicela em 2 doses, a primeira combinada à segunda dose contra sarampo, rubéola e caxumba, e a segunda, somente com o componente varicela. Nesta pesquisa também serão oferecidas 2 doses do componente varicela, sendo as duas combinadas aos componentes sarampo, caxumba e rubéola (vacina tetraviral). Os resultados relativos aos títulos de anticorpos contra os vírus do sarampo e da rubéola, bem como caxumba e varicela, que não são realizados rotineiramente nos serviços de saúde, serão entregues aos responsáveis pelos participantes de pesquisa, para que eles saibam seu status de soroprotetido ou não contra essas doenças. Para os indivíduos que não ficarem soroprotetidos para algum dos antígenos da vacina, após término do esquema vacinal proposto pelo estudo, será oferecida uma dose correspondente de reforço. Será oferecida a vacina para meningite dos sorogrupos ACWY, sem prejuízo da avaliação dos desfechos de interesse. Esta vacina é recomendada pelo Sociedade Brasileira de Imunizações, 1 dose, a partir de 1 ano de idade e não está disponível no calendário de imunização preconizado pelo Ministério da Saúde. Justifica-se a oferta desta vacina como benefício aos participantes do estudo, devido à 2ª causa mais frequente de meningite, ser de etiologia bacteriana. A meningite bacteriana é uma doença de rápida evolução, altas taxas de complicação, sequelas e letalidade, principalmente em menores de 5

Endereço: Rua Evaristo da Veiga, 16, 4º andar

Bairro: Centro

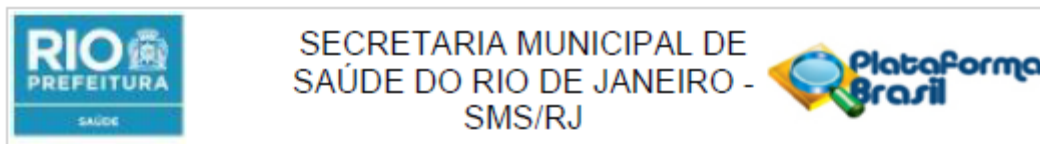
CEP: 20.031-040

UF: RJ

Município: RIO DE JANEIRO

Telefone: (21)2215-1485

E-mail: ceepsmsrj@yahoo.com.br



Continuação do Parecer: 4.167.298

anos. O principal agente etiológico da meningite bacteriana é a *Neisseria meningitidis*, sorogrupos C, B e W.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Trata-se de emenda a pesquisa conforme abaixo justificado.

Justificativa da Emenda:

A emenda se justifica uma vez que no protocolo clínico foi mencionado o fabricante de ELISA Diasorin para testagem dos soros, com seus pontos de corte. Porém, no decorrer do projeto este fornecedor (Diasorin) descontinuou sua linha de kits ELISA para sarampo, caxumba, rubéola e varicela. Com isso, consultamos o Laboratório de Referência em vírus respiratórios e sarampo, LVRS/IOC/Fiocruz, que nos indicou um outro fornecedor, Euroimmun, com a mesma finalidade (pesquisa de IgG). Com isso, achamos mais prudente excluir o nome do fornecedor de kits do protocolo original e apenas mencionar que seguimos o preconizado no manual de instrução do kit, sem mencionar marca.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Trata-se de emenda a pesquisa e os termos de apresentação obrigatória já tinha sido analisados e considerados satisfatórios.

Recomendações:

Sem recomendações.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Sem pendências ou inadequações.

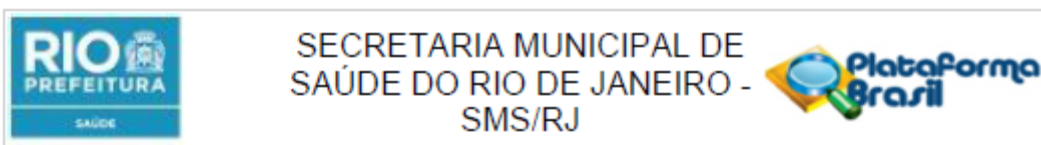
Considerações Finais a critério do CEP:

Sr.(a) Pesquisador(a),

Atentamos que o pesquisador deve desenvolver a pesquisa conforme delineada no protocolo aprovado, exceto quando perceber risco ou dano não previsto ao sujeito participante ou quando constatar a superioridade de regime oferecido a um dos grupos da pesquisa que requeiram ação imediata (item V.3., da Resolução CNS/MS Nº 466/12). Qualquer necessidade de modificação no curso do projeto deverá ser submetida à apreciação do CEP/SMS-RJ como emenda. Deve-se aguardar o parecer favorável do CEP/SMS-RJ antes de efetuar a modificação. Atentar para a necessidade de atualização do cronograma da pesquisa.

Caso ocorra alguma alteração no financiamento do projeto ora apresentado (alteração de patrocinador, modificação no orçamento ou copatrocínio), o pesquisador tem a responsabilidade

Endereço: Rua Evaristo da Veiga, 16, 4º andar
 Bairro: Centro CEP: 20.031-040
 UF: RJ Município: RIO DE JANEIRO
 Telefone: (21)2215-1485 E-mail: cepsmsrj@yahoo.com.br



Continuação do Parecer: 4.167.298

de submeter uma emenda ao CEP/SMS-RJ solicitando as alterações necessárias. A nova Folha de Rosto a ser gerada deverá ser assinada nos campos pertinentes e anexada novamente na Plataforma Brasil para análise deste CEP/SMS-RJ.

O CEP/SMS-RJ deve ser informado de todos os efeitos adversos ou fatos relevantes que alterem o curso normal do estudo (item V.5., da Resolução CNS/MS Nº 466/12). É papel do pesquisador assegurar medidas imediatas adequadas frente a evento adverso grave ocorrido (mesmo que tenha sido em outro centro) e ainda enviar notificação à ANVISA – Agência Nacional de Vigilância Sanitária, junto com seu posicionamento. Eventuais modificações ou emendas ao protocolo devem ser apresentadas a este CEP/SMS-RJ, identificando a parte do protocolo a ser modificada e suas justificativas.

Acrescentamos que o participante da pesquisa tem a liberdade de recusar-se a participar ou de retirar seu consentimento em qualquer fase da pesquisa, sem penalização alguma e sem prejuízo ao seu cuidado (item IV.3 .d., da Resolução CNS/MS Nº 466/12) e deve receber uma via do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido, na íntegra, por ele assinado (item IV.5.d., da Resolução CNS/MS Nº 466/12).

Ressaltamos que o pesquisador responsável por este Protocolo de Pesquisa deverá apresentar a este Comitê de Ética um relatório das atividades desenvolvidas no período de 12 meses a contar da data de sua aprovação (item X.1.3.b., da Resolução CNS/MS Nº 466/12).

Caso haja interrupção do projeto ou não publicação dos resultados, solicitamos justificar fundamentalmente ao CEP/SMS-RJ.

De acordo com o OFÍCIO CIRCULAR Nº 8/2020/CONEP/SECNS/MS com as orientações para a condução de pesquisas e atividades dos CEP's durante a pandemia provocada pelo SARS-COV-2 e enquanto perdurar o estado de emergência de saúde pública decorrente da Covid-19, recomenda-se que os CEP's e toda a comunidade científica adotem, para a condução dos protocolos de pesquisa, envolvendo seres humanos, as orientações da CONEP observando, ainda, no que couber, as diretrizes adotadas pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa).

Quando se tratar de pesquisas com seres humanos em instituições integrantes do Sistema Único de Saúde (SUS), os procedimentos não deverão interferir na rotina dos serviços de assistência à saúde, a não ser quando a finalidade do estudo o justificar, e for expressamente autorizado pelo dirigente da instituição.

As pesquisas realizadas em instituições integrantes do SUS devem atender aos preceitos éticos e de responsabilidade do serviço público e de interesse social, não devendo ser confundidas com as atividades de atenção à saúde.

Endereço: Rua Evaristo da Veiga, 16, 4º andar
 Bairro: Centro CEP: 20.031-040
 UF: RJ Município: RIO DE JANEIRO
 Telefone: (21)2215-1485 E-mail: cepsmsrj@yahoo.com.br



SECRETARIA MUNICIPAL DE
SAÚDE DO RIO DE JANEIRO -
SMS/RJ



Continuação do Parecer: 4.167.298

Em razão da Pandemia, a realização da pesquisa ficará a critério do gestor da Unidade de Saúde avaliar caso seja necessária a suspensão, a interrupção ou o cancelamento da pesquisa devido às demandas de serviços decorrentes da Covid-19. Caso haja a suspensão, interrupção ou cancelamento da pesquisa, caberá aos investigadores a submissão de notificação via Plataforma Brasil, para apreciação do Sistema CEP/CONEP. Para as pesquisas realizadas em instituições educacionais, ficará à critério do gestor/ diretor fazer a devida avaliação.

Este parecer possui validade de 12 meses a contar da data de sua aprovação.

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BASICAS_159159_1_E8.pdf	08/07/2020 14:29:20		Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	Protocolo_clinico_BIOMR_Fase_II_III_V_8_SMSRJ_20Mai2020.pdf	08/07/2020 14:20:57	Robson Leite de Souza Cruz	Aceito
Outros	Controle_de_emendas_Protocolo_Dupla_Viral_SMSRJ_20Mai20.pdf	08/07/2020 14:20:12	Robson Leite de Souza Cruz	Aceito
Parecer Anterior	PB_PARECER_CONSUBSTANCIADO_CEP_COORDENADOR_E8.pdf	08/07/2020 14:19:24	Robson Leite de Souza Cruz	Aceito
Folha de Rosto	Folha_de_rosto_SMRJ.pdf	08/07/2020 14:18:55	Robson Leite de Souza Cruz	Aceito
Outros	Controle_de_emendas_Protocolo_Dupla_Viral_20Mai20.pdf	01/06/2020 11:11:59	Robson Leite de Souza Cruz	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	Protocolo_clinico_BIOMR_Fase_II_III_V_8_20Mai2020.pdf	01/06/2020 11:11:28	Robson Leite de Souza Cruz	Aceito
Outros	Controle_emendas_V6_para_V7_protocolo_14Nov19.pdf	21/11/2019 08:56:09	Robson Leite de Souza Cruz	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	Protocolo_clinico_BIOMR_Fase_II_III_V_7_14Nov2019.pdf	21/11/2019 08:51:44	Robson Leite de Souza Cruz	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	Protocolo_clinico_BIOMR_Fase_II_III_V_6_Agt2019.pdf	19/08/2019 09:34:03	Robson Leite de Souza Cruz	Aceito
Outros	Controle_emendas_V5_para_V6_protocolo_Agt19.pdf	19/08/2019 09:33:49	Robson Leite de Souza Cruz	Aceito
Outros	Controle_emendas_V4_para_V5_protocolo_14Mar19.pdf	14/03/2019 15:44:14	Robson Leite de Souza Cruz	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento /	TCLE_BIOMR_Fase_II_III_V5_CPCLIN.pdf	14/03/2019 15:43:12	Robson Leite de Souza Cruz	Aceito

Endereço: Rua Evaristo da Veiga, 16, 4º andar

Bairro: Centro

CEP: 20.031-040

UF: RJ

Município: RIO DE JANEIRO

Telefone: (21)2215-1485

E-mail: cepsmsrj@yahoo.com.br



SECRETARIA MUNICIPAL DE
SAÚDE DO RIO DE JANEIRO -
SMS/RJ



Continuação do Parecer: 4.167.298

Justificativa de Ausência	TCLE_BIOMR_Fase_II_III_V5_CPCLIN.pdf	14/03/2019 15:43:12	Robson Leite de Souza Cruz	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	Protocolo_clinico_BIOMR_Fase_II_III_V5_14Mar19.pdf	14/03/2019 15:42:52	Robson Leite de Souza Cruz	Aceito
Outros	Controle_emendas_V3_para_V4_protocolo.pdf	04/02/2019 14:39:35	Robson Leite de Souza Cruz	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	Protocolo_clinico_BIOMR_Fase_II_III_V4.pdf	04/02/2019 14:39:09	Robson Leite de Souza Cruz	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE_BIOMR_Fase_II_III_V4_CPCLIN.pdf	09/11/2018 09:41:55	Robson Leite de Souza Cruz	Aceito
Outros	Controle_emendas_V2_para_V3_protocolo_TCLE.pdf	30/10/2018 09:34:37	Robson Leite de Souza Cruz	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE_BIOMR_Fase_II_III_V3_CPCLIN.pdf	30/10/2018 09:34:11	Robson Leite de Souza Cruz	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	Protocolo_clinico_BIOMR_Fase_II_III_V3.pdf	30/10/2018 09:33:35	Robson Leite de Souza Cruz	Aceito
Outros	Diario_BIOMR.pdf	17/09/2018 11:11:43	Robson Leite de Souza Cruz	Aceito
Outros	Formulario_EAG.pdf	17/09/2018 11:11:08	Robson Leite de Souza Cruz	Aceito
Outros	CRFs_Estudo_clinico_BIOMR_fase_II_III.pdf	17/09/2018 11:08:38	Robson Leite de Souza Cruz	Aceito
Outros	Controle_emendas_V1_para_V2_protocolo_TCLE.pdf	17/09/2018 11:08:10	Robson Leite de Souza Cruz	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE_BIOMR_Fase_II_III_V1_CPCLIN_V02.pdf	17/09/2018 11:07:35	Robson Leite de Souza Cruz	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	Protocolo_clinico_BIOMR_Fase_II_III_V2.pdf	17/09/2018 11:06:12	Robson Leite de Souza Cruz	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	Protocolo_clinico_BIOMR_V1.pdf	22/03/2017 11:49:47	Robson Leite de Souza Cruz	Aceito
Outros	Regulamento_biorrepositorio_BIOMR.pdf	22/03/2017 11:02:29	Robson Leite de Souza Cruz	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE_BIOMR_Fase_II_III_V1.pdf	22/03/2017 11:01:35	Robson Leite de Souza Cruz	Aceito

Endereço: Rua Evaristo da Veiga, 16, 4º andar

Bairro: Centro

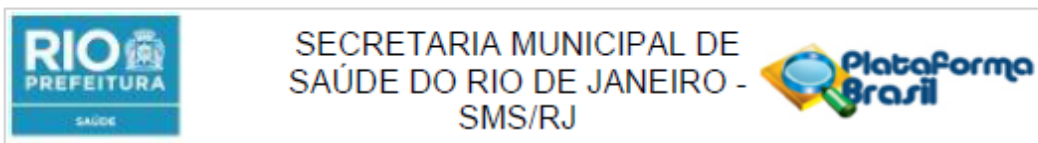
CEP: 20.031-040

UF: RJ

Município: RIO DE JANEIRO

Telefone: (21)2215-1485

E-mail: ceptomsrj@yahoo.com.br



Continuação do Parecer: 4.167.296

Situação do Parecer:
Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:
Não

RIO DE JANEIRO, 21 de Julho de 2020

Assinado por:
Salesia Felipe de Oliveira
(Coordenador(a))

ANEXO 2: DIÁRIO DE EVENTOS ADVERSOS

DIÁRIO DE ANOTAÇÃO DE EVENTOS ADVERSOS (PARTICIPANTE)

Identificação

Nome: _____

Número do Participante: _____

Data da Vacinação: ____/____/____

Hora: ____: ____

Sr. participante, por favor, preencha o diário de anotações todos os dias. Devem ser anotadas as alterações desde o dia da vacinação (D0) até o décimo dia após a vacinação (D10), os sinais e sintomas e, se necessário, descrevê-los com detalhes.

Instruções para preenchimento do diário de eventos adversos:

1. Marque com um "X" a opção correspondente: **NÃO** ou **SIM**. Quando **SIM**, marque o que for solidado em cada caso.

2. **Data da ocorrência:** escreva dia, mês e ano. Lembrar que o dia 0 corresponde ao dia da vacinação; dia 1 - um dia após a vacinação; dia 2 - dois dias após a vacinação; dia 3 - três dias após a vacinação e assim sucessivamente até o dia 10 - dez dias após a vacinação.

3. Para a temperatura, aferir no dia da vacinação, 2, 6 e 12 horas após a vacinação. Nos dias seguintes, verificar a temperatura apenas de manhã. Caso tenha febre em outros horários do dia, anotar a hora e a temperatura. O termômetro de mercúrio deverá ser colocado na axila, por 3 e 5 minutos.

4. No caso de reações que possam ser medidas (vermelhidão ou inchaço) anote o tamanho delas, utilizando a régua entregue no dia da vacinação, conforme instrução abaixo:



Deverá ser considerado o maior tamanho aquele que está representado pela linha dentro das figuras acima.

5. **Qualquer outro sinal ou sintoma que ocorra durante o estudo, após a vacinação, deve ser anotado no item: OUTROS COMENTÁRIOS.**

6. **Hora de ocorrência:** use o modelo de horário de 24 horas (ex.: 13h e não 1h da tarde).

7. **Localização:** seja o mais preciso possível (ex. tremores no corpo todo; tremor no braço direito; manchas roxas apenas na face, etc.) Anotar em: OUTROS COMENTÁRIOS.

8. **Providências tomadas:** descreva o que foi feito para melhorar os sintomas (ex. não fez nada; medicamento prescrito, etc), no item: REMÉDICOS.

9. **Caso tenha dúvida no preenchimento, entre em contato com o profissional da equipe do estudo pelo telefone (21) 99227- 6708 (Dr. Caribino ou Dr. Marcellus), disponível 24 horas, inclusive sábados, domingos e feriados.**

Dor no local da vacina

Se **não** teve dor no local da aplicação da vacina, marque com "X" o **NÃO**.

Se teve dor no local da vacina, marque os dias em que sentiu com "X" o **SIM**.

Caso tenha marcado "SIM", também é necessário marcar a intensidade:

1. **Leve:** não interferiu nas atividades diárias (trabalho e/ou lazer).
2. **Moderada:** interferiu nas atividades diárias (trabalho e/ou lazer).
3. **Intensa:** não conseguiu realizar atividades diárias (trabalho e/ou lazer) ou precisou de repouso e buscou atendimento médico.
4. **Muito intensa:** apresentou evento importante que necessitou de atendimento hospitalar.

Dia 0	Dia 1	Dia 2	Dia 3	Dia 4	Dia 5
____/____/____	____/____/____	____/____/____	____/____/____	____/____/____	____/____/____
() Não () Sim	() Não () Sim	() Não () Sim	() Não () Sim	() Não () Sim	() Não () Sim
() Leve	() Leve	() Leve	() Leve	() Leve	() Leve
() Moderada	() Moderada	() Moderada	() Moderada	() Moderada	() Moderada
() Intensa	() Intensa	() Intensa	() Intensa	() Intensa	() Intensa
() Muito intensa	() Muito intensa	() Muito intensa	() Muito intensa	() Muito intensa	() Muito intensa

Dia 6	Dia 7	Dia 8	Dia 9	Dia 10
____/____/____	____/____/____	____/____/____	____/____/____	____/____/____
() Não () Sim	() Não () Sim	() Não () Sim	() Não () Sim	() Não () Sim
() Leve	() Leve	() Leve	() Leve	() Leve
() Moderada	() Moderada	() Moderada	() Moderada	() Moderada
() Intensa	() Intensa	() Intensa	() Intensa	() Intensa
() Muito intensa	() Muito intensa	() Muito intensa	() Muito intensa	() Muito intensa



Vermelhidão no local da vacina

Se **não** houve vermelhidão no local da aplicação da vacina, marque com "X" o **NÃO**.
 Se houve vermelhidão no local da vacina, marque os dias em que apareceu com "X" o **SIM**.

Caso tenha marcado "SIM", também é necessário anotar o tamanho da vermelhidão. Medir com a régua em mm.

Dia 0	Dia 1	Dia 2	Dia 3	Dia 4	Dia 5
<input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Sim	<input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Sim	<input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Sim	<input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Sim	<input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Sim	<input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Sim
_____mm	_____mm	_____mm	_____mm	_____mm	_____mm

Dia 6	Dia 7	Dia 8	Dia 9	Dia 10
<input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Sim	<input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Sim	<input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Sim	<input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Sim	<input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Sim
_____mm	_____mm	_____mm	_____mm	_____mm



Inchaço no local da vacina

Se **não** houve inchaço no local da aplicação da vacina, marque com "X" o **NÃO**.

Se houve inchaço no local da vacina, marque os dias em que apareceu com "X" o **SIM**.

Caso tenha marcado "SIM", também é necessário anotar o tamanho da inchaço. Medir com a régua em mm.

Dia 0	Dia 1	Dia 2	Dia 3	Dia 4	Dia 5
<input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Sim	<input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Sim	<input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Sim	<input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Sim	<input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Sim	<input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Sim
_____mm	_____mm	_____mm	_____mm	_____mm	_____mm

Dia 6	Dia 7	Dia 8	Dia 9	Dia 10
<input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Sim	<input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Sim	<input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Sim	<input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Sim	<input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Sim
_____mm	_____mm	_____mm	_____mm	_____mm



Caroço no local da vacina

Se **não** houve caroço no local da aplicação da vacina, marque com "X" o **NÃO**.

Se houve caroço no local da vacina, marque os dias em que apareceu com "X" o **SIM**.

Caso tenha marcado "SIM", também é necessário anotar o tamanho do caroço. Medir com a régua em mm.

Dia 0	Dia 1	Dia 2	Dia 3	Dia 4	Dia 5
____/____/____	____/____/____	____/____/____	____/____/____	____/____/____	____/____/____
() Não () Sim	() Não () Sim	() Não () Sim	() Não () Sim	() Não () Sim	() Não () Sim
_____mm	_____mm	_____mm	_____mm	_____mm	_____mm

Dia 6	Dia 7	Dia 8	Dia 9	Dia 10
____/____/____	____/____/____	____/____/____	____/____/____	____/____/____
() Não () Sim	() Não () Sim	() Não () Sim	() Não () Sim	() Não () Sim
_____mm	_____mm	_____mm	_____mm	_____mm

Calor no local da vacina

Se **não** houve calor no local da aplicação da vacina, marque com "X" o **NÃO**.

Se houve calor no local da vacina, marque os dias em que sentiu com "X" o **SIM**.

Dia 0	Dia 1	Dia 2	Dia 3	Dia 4	Dia 5
<input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Sim	<input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Sim	<input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Sim	<input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Sim	<input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Sim	<input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Sim
Dia 6	Dia 7	Dia 8	Dia 9	Dia 10	
<input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Sim	<input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Sim	<input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Sim	<input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Sim	<input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Sim	

Pus (secreção) no local da vacina

Se **não** houve presença de pus no local da aplicação da vacina, marque com "X" o **NÃO**.

Se houve presença de pus (pode estar acumulado ou saindo) no local da vacina, marque os dias em que apareceu com "X" o **SIM**.

Caso isto ocorra, ligue para um profissional do estudo porque você poderá precisar de tratamento.

Dia 0	Dia 1	Dia 2	Dia 3	Dia 4	Dia 5
<input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Sim	<input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Sim	<input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Sim	<input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Sim	<input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Sim	<input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Sim
Dia 6	Dia 7	Dia 8	Dia 9	Dia 10	
<input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Sim	<input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Sim	<input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Sim	<input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Sim	<input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Sim	



Temperatura

Por favor, anote a temperatura medida nas axilas no dia da vacinação, 2 horas, 6 horas e 12 horas após a aplicação da vacina. Escreva também a temperatura diariamente, pela manhã. Se você sentir que está com febre, em outros horários, anote a hora e a temperatura.

Dia 0					
____/____/____					
Modelo					
Hora: ____:____h					
Temperatura: ____°C					
2h após: ____°C	Dia 1	Dia 2	Dia 3	Dia 4	Dia 5
6h após: ____°C	____/____/____	____/____/____	____/____/____	____/____/____	____/____/____
12h após: ____°C	Hora: ____:____h	Hora: ____:____h	Hora: ____:____h	Hora: ____:____h	Hora: ____:____h
Outros horários	____°C	____°C	____°C	____°C	____°C
____:____h ____°C	Outros horários	Outros horários	Outros horários	Outros horários	Outros horários
____:____h ____°C	____:____h ____°C	____:____h ____°C	____:____h ____°C	____:____h ____°C	____:____h ____°C
____:____h ____°C	____:____h ____°C	____:____h ____°C	____:____h ____°C	____:____h ____°C	____:____h ____°C
____:____h ____°C	____:____h ____°C	____:____h ____°C	____:____h ____°C	____:____h ____°C	____:____h ____°C
	Dia 6	Dia 7	Dia 8	Dia 9	Dia 10
	____/____/____	____/____/____	____/____/____	____/____/____	____/____/____
	Hora: ____:____h	Hora: ____:____h	Hora: ____:____h	Hora: ____:____h	Hora: ____:____h
	____°C	____°C	____°C	____°C	____°C
	Outros horários	Outros horários	Outros horários	Outros horários	Outros horários
	____:____h ____°C	____:____h ____°C	____:____h ____°C	____:____h ____°C	____:____h ____°C
	____:____h ____°C	____:____h ____°C	____:____h ____°C	____:____h ____°C	____:____h ____°C
	____:____h ____°C	____:____h ____°C	____:____h ____°C	____:____h ____°C	____:____h ____°C

Dor de cabeça

Se **não** teve dor de cabeça, após aplicação da vacina, marque com "X" o **NÃO**.

Se teve dor de cabeça após a vacina, marque os dias em que sentiu com "X" o **SIM**.

Caso tenha marcado "SIM", também é necessário marcar a intensidade:

- 1. Leve:** não interferiu nas atividades diárias (trabalho e/ou lazer).
- 2. Moderada:** interferiu nas atividades diárias (trabalho e/ou lazer).
- 3. Intensa:** não conseguiu realizar atividades diárias (trabalho e/ou lazer) ou precisou de repouso e buscou atendimento médico.
- 4. Muito intensa:** apresentou evento importante que necessitou de atendimento hospitalar.

Dia 0	Dia 1	Dia 2	Dia 3	Dia 4	Dia 5
____/____/____	____/____/____	____/____/____	____/____/____	____/____/____	____/____/____
<input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Sim	<input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Sim	<input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Sim	<input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Sim	<input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Sim	<input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Sim
<input type="checkbox"/> Leve	<input type="checkbox"/> Leve	<input type="checkbox"/> Leve	<input type="checkbox"/> Leve	<input type="checkbox"/> Leve	<input type="checkbox"/> Leve
<input type="checkbox"/> Moderada	<input type="checkbox"/> Moderada	<input type="checkbox"/> Moderada	<input type="checkbox"/> Moderada	<input type="checkbox"/> Moderada	<input type="checkbox"/> Moderada
<input type="checkbox"/> Intensa	<input type="checkbox"/> Intensa	<input type="checkbox"/> Intensa	<input type="checkbox"/> Intensa	<input type="checkbox"/> Intensa	<input type="checkbox"/> Intensa
<input type="checkbox"/> Muito intensa	<input type="checkbox"/> Muito intensa	<input type="checkbox"/> Muito intensa	<input type="checkbox"/> Muito intensa	<input type="checkbox"/> Muito intensa	<input type="checkbox"/> Muito intensa

Dia 6	Dia 7	Dia 8	Dia 9	Dia 10
____/____/____	____/____/____	____/____/____	____/____/____	____/____/____
<input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Sim	<input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Sim	<input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Sim	<input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Sim	<input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Sim
<input type="checkbox"/> Leve	<input type="checkbox"/> Leve	<input type="checkbox"/> Leve	<input type="checkbox"/> Leve	<input type="checkbox"/> Leve
<input type="checkbox"/> Moderada	<input type="checkbox"/> Moderada	<input type="checkbox"/> Moderada	<input type="checkbox"/> Moderada	<input type="checkbox"/> Moderada
<input type="checkbox"/> Intensa	<input type="checkbox"/> Intensa	<input type="checkbox"/> Intensa	<input type="checkbox"/> Intensa	<input type="checkbox"/> Intensa
<input type="checkbox"/> Muito intensa	<input type="checkbox"/> Muito intensa	<input type="checkbox"/> Muito intensa	<input type="checkbox"/> Muito intensa	<input type="checkbox"/> Muito intensa

Cansaço (fadiga)

Se **não** houve cansaço, após aplicação da vacina, marque com "X" o **NÃO**.

Se houve cansaço após a vacina, marque os dias em que sentiu com "X" o **SIM**.

Dia 0	Dia 1	Dia 2	Dia 3	Dia 4	Dia 5
<input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Sim	<input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Sim	<input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Sim	<input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Sim	<input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Sim	<input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Sim
Dia 6	Dia 7	Dia 8	Dia 9	Dia 10	
<input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Sim	<input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Sim	<input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Sim	<input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Sim	<input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Sim	

Vômitos e/ou enjoos

Se **não** houve vômito e/ou enjoo, após aplicação da vacina, marque com "X" o **NÃO**.
 Se houve vômitos e/ou enjoos após a vacina, marque os dias em que ocorreu com "X" o **SIM**.

Caso tenha marcado "SIM", também é necessário marcar a frequência:

1. Se você teve vômito e/ou enjoo 1 a 2 vezes em 24 horas;
2. Se você teve vômito e/ou enjoo mais de 2 vezes em 24 horas;
3. Se você necessitou de atendimento médico;
4. Se você ficou internado no hospital.

Dia 0	Dia 1	Dia 2	Dia 3	Dia 4	Dia 5
<input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Sim	<input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Sim	<input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Sim	<input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Sim	<input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Sim	<input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Sim
<input type="checkbox"/> 1 a 2 vezes em 24 horas	<input type="checkbox"/> 1 a 2 vezes em 24 horas	<input type="checkbox"/> 1 a 2 vezes em 24 horas	<input type="checkbox"/> 1 a 2 vezes em 24 horas	<input type="checkbox"/> 1 a 2 vezes em 24 horas	<input type="checkbox"/> 1 a 2 vezes em 24 horas
<input type="checkbox"/> mais de 2 vezes em 24h	<input type="checkbox"/> mais de 2 vezes em 24h	<input type="checkbox"/> mais de 2 vezes em 24h	<input type="checkbox"/> mais de 2 vezes em 24h	<input type="checkbox"/> mais de 2 vezes em 24h	<input type="checkbox"/> mais de 2 vezes em 24h
<input type="checkbox"/> atendimento médico	<input type="checkbox"/> atendimento médico	<input type="checkbox"/> atendimento médico	<input type="checkbox"/> atendimento médico	<input type="checkbox"/> atendimento médico	<input type="checkbox"/> atendimento médico
<input type="checkbox"/> internação	<input type="checkbox"/> internação	<input type="checkbox"/> internação	<input type="checkbox"/> internação	<input type="checkbox"/> internação	<input type="checkbox"/> internação

Dia 6	Dia 7	Dia 8	Dia 9	Dia 10
<input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Sim	<input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Sim	<input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Sim	<input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Sim	<input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Sim
<input type="checkbox"/> 1 a 2 vezes em 24 horas	<input type="checkbox"/> 1 a 2 vezes em 24 horas	<input type="checkbox"/> 1 a 2 vezes em 24 horas	<input type="checkbox"/> 1 a 2 vezes em 24 horas	<input type="checkbox"/> 1 a 2 vezes em 24 horas
<input type="checkbox"/> mais de 2 vezes em 24h	<input type="checkbox"/> mais de 2 vezes em 24h	<input type="checkbox"/> mais de 2 vezes em 24h	<input type="checkbox"/> mais de 2 vezes em 24h	<input type="checkbox"/> mais de 2 vezes em 24h
<input type="checkbox"/> atendimento médico	<input type="checkbox"/> atendimento médico	<input type="checkbox"/> atendimento médico	<input type="checkbox"/> atendimento médico	<input type="checkbox"/> atendimento médico
<input type="checkbox"/> internação	<input type="checkbox"/> internação	<input type="checkbox"/> internação	<input type="checkbox"/> internação	<input type="checkbox"/> internação

Dores musculares (mialgia)

Se **não** houve dores musculares, após aplicação da vacina, marque com "X" o **NÃO**.
 Se houve dores musculares após a vacina, marque os dias que sentiu com "X" o **SIM**.

Caso tenha marcado "SIM", também é necessário marcar a intensidade:

1. **Leve:** não interferiu nas atividades diárias (trabalho e/ou lazer).
2. **Moderada:** interferiu nas atividades diárias (trabalho e/ou lazer).
3. **Intensa:** não conseguiu realizar atividades diárias (trabalho e/ou lazer) ou precisou de repouso e buscou atendimento médico.
4. **Muito intensa:** apresentou evento importante que necessitou de atendimento hospitalar.

Dia 0	Dia 1	Dia 2	Dia 3	Dia 4	Dia 5
<input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Sim	<input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Sim	<input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Sim	<input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Sim	<input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Sim	<input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Sim
<input type="checkbox"/> Leve	<input type="checkbox"/> Leve	<input type="checkbox"/> Leve	<input type="checkbox"/> Leve	<input type="checkbox"/> Leve	<input type="checkbox"/> Leve
<input type="checkbox"/> Moderada	<input type="checkbox"/> Moderada	<input type="checkbox"/> Moderada	<input type="checkbox"/> Moderada	<input type="checkbox"/> Moderada	<input type="checkbox"/> Moderada
<input type="checkbox"/> Intensa	<input type="checkbox"/> Intensa	<input type="checkbox"/> Intensa	<input type="checkbox"/> Intensa	<input type="checkbox"/> Intensa	<input type="checkbox"/> Intensa
<input type="checkbox"/> Muito Intensa	<input type="checkbox"/> Muito Intensa	<input type="checkbox"/> Muito Intensa	<input type="checkbox"/> Muito Intensa	<input type="checkbox"/> Muito Intensa	<input type="checkbox"/> Muito Intensa

Dia 6	Dia 7	Dia 8	Dia 9	Dia 10
<input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Sim	<input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Sim	<input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Sim	<input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Sim	<input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Sim
<input type="checkbox"/> Leve	<input type="checkbox"/> Leve	<input type="checkbox"/> Leve	<input type="checkbox"/> Leve	<input type="checkbox"/> Leve
<input type="checkbox"/> Moderada	<input type="checkbox"/> Moderada	<input type="checkbox"/> Moderada	<input type="checkbox"/> Moderada	<input type="checkbox"/> Moderada
<input type="checkbox"/> Intensa	<input type="checkbox"/> Intensa	<input type="checkbox"/> Intensa	<input type="checkbox"/> Intensa	<input type="checkbox"/> Intensa
<input type="checkbox"/> Muito Intensa	<input type="checkbox"/> Muito Intensa	<input type="checkbox"/> Muito Intensa	<input type="checkbox"/> Muito Intensa	<input type="checkbox"/> Muito Intensa

Manchas vermelhas pelo corpo

Se **não** aparecerem manchas vermelhas após aplicação da vacina, marque com "X" o **NÃO**.
 Se apareceram manchas vermelhas, marque os dias em que ocorreram com "X" o **SIM**.

Caso tenha marcado "SIM", também é necessário marcar o local por onde as manchas vermelhas começaram e por onde se espalharam:

1. Somente no rosto;
2. Rosto e tronco;
3. Rosto, tronco e membros;
4. Se você ficou internado no hospital.

Dia 0	Dia 1	Dia 2	Dia 3	Dia 4	Dia 5
<input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Sim	<input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Sim	<input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Sim	<input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Sim	<input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Sim	<input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Sim
<input type="checkbox"/> Rosto	<input type="checkbox"/> Rosto	<input type="checkbox"/> Rosto	<input type="checkbox"/> Rosto	<input type="checkbox"/> Rosto	<input type="checkbox"/> Rosto
<input type="checkbox"/> Rosto e tronco	<input type="checkbox"/> Rosto e tronco	<input type="checkbox"/> Rosto e tronco	<input type="checkbox"/> Rosto e tronco	<input type="checkbox"/> Rosto e tronco	<input type="checkbox"/> Rosto e tronco
<input type="checkbox"/> Rosto, tronco e membros	<input type="checkbox"/> Rosto, tronco e membros	<input type="checkbox"/> Rosto, tronco e membros	<input type="checkbox"/> Rosto, tronco e membros	<input type="checkbox"/> Rosto, tronco e membros	<input type="checkbox"/> Rosto, tronco e membros
<input type="checkbox"/> Internação	<input type="checkbox"/> Internação	<input type="checkbox"/> Internação	<input type="checkbox"/> Internação	<input type="checkbox"/> Internação	<input type="checkbox"/> Internação

Dia 6	Dia 7	Dia 8	Dia 9	Dia 10
<input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Sim	<input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Sim	<input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Sim	<input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Sim	<input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Sim
<input type="checkbox"/> Rosto	<input type="checkbox"/> Rosto	<input type="checkbox"/> Rosto	<input type="checkbox"/> Rosto	<input type="checkbox"/> Rosto
<input type="checkbox"/> Rosto e tronco	<input type="checkbox"/> Rosto e tronco	<input type="checkbox"/> Rosto e tronco	<input type="checkbox"/> Rosto e tronco	<input type="checkbox"/> Rosto e tronco
<input type="checkbox"/> Rosto, tronco e membros	<input type="checkbox"/> Rosto, tronco e membros	<input type="checkbox"/> Rosto, tronco e membros	<input type="checkbox"/> Rosto, tronco e membros	<input type="checkbox"/> Rosto, tronco e membros
<input type="checkbox"/> Internação	<input type="checkbox"/> Internação	<input type="checkbox"/> Internação	<input type="checkbox"/> Internação	<input type="checkbox"/> Internação



Remédios

Por favor, se você tomou algum medicamento depois da vacinação anote abaixo: () **Não** () **Sim**

remédio	Motivo	Dose	Início	Fim
			___/___/___	___/___/___
			___/___/___	___/___/___
			___/___/___	___/___/___
			___/___/___	___/___/___

Outros comentários

Data de devolução do diário: ___/___/___

PARCERIA



REALIZAÇÃO



Ministério da Saúde

IOCRUZ
Fundação Oswaldo Cruz



Instituto de Tecnologia
em Imunobiológicos
Bio-Manguinhos

Bio-Manguinhos • Fundação Oswaldo Cruz
Pavilhão Rocha Lima | CTIV | Assessoria Clínica
Av. Brasil 4.365 - Manguinhos
Rio de Janeiro - RJ - CEP: 2140-900 - SAC (8000 210 110)
www.biofiocruz.br | www.facebook.com/biofiocruz

ANEXO 3: PARECER DO COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA DA LIGA NORTE RIOGRANDENSE CONTRA O CÂNCER



LIGA NORTE RIOGRANDENSE
CONTRA O CÂNCER



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: Ensaio clínico de fase II/III para avaliação de imunogenicidade, reatogenicidade e segurança da vacina sarampo, rubéola, produzida por Bio-Manguinhos/Fiocruz (BIOMR), em lactentes de 11 meses de idade.

Pesquisador: KLEBER GIOVANNI LUZ

Área Temática:

Versão: 1

CAAE: 66513817.1.0000.5293

Instituição Proponente: Centro de Estudo e Pesquisa em Molestias Infecciosas LTDA

Patrocinador Principal: FUNDACAO OSWALDO CRUZ

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 2.001.399

Apresentação do Projeto:

Ensaio clínico, controlado, randomizado e duplo cego, cuja hipótese principal é que a vacina BIOMR é não inferior em termos da imunogenicidade ao comparador, a vacina tríplice viral de BioManguinhos (BIOTVV), com perfil de reatogenicidade semelhante ao esperado para o seu comparador. Tem por finalidade a avaliação da imunogenicidade e reatogenicidade da vacina BIOMR. A hipótese é que essa vacina é não inferior, em termos de imunogenicidade, em relação ao comparador, a vacina sarampo, caxumba e rubéola de Bio-Manguinhos/Fiocruz (TVV). Assim, a vacina em estudo poderá atender ao mercado nacional, e internacional. População do ensaio: Lactentes de ambos os sexos, com 11 meses de idade, residentes na área de abrangência do centro de pesquisa, e que se encaixem nos critérios de elegibilidade.

Critério de Inclusão: • Ambos os sexos. • Boa saúde, sem história médica significativa. • Idade de 11 meses no momento da aplicação da primeira dose das vacinas em estudo • Estar em dia com o calendário nacional de vacinação próprio para a faixa etária. • Disponibilidade para o seguimento durante todo o período do estudo. • Disposição para fornecer nome, endereço, telefone e outras informações para que o pesquisador principal e sua equipe possam entrar em contato, caso necessário (exemplo: em caso de falta à visita marcada). • Disposição para seguir estritamente o protocolo de estudo. • Pelo

Endereço: Rua Dr. Mário Negócio, 2267

Bairro: Quintas

CEP: 59.040-000

UF: RN

Município: NATAL

Telefone: (84)4009-5494

Fax: (84)4009-5480

E-mail: biblioteca@liga.org.br



LIGA NORTE RIOGRANDENSE
CONTRA O CÂNCER

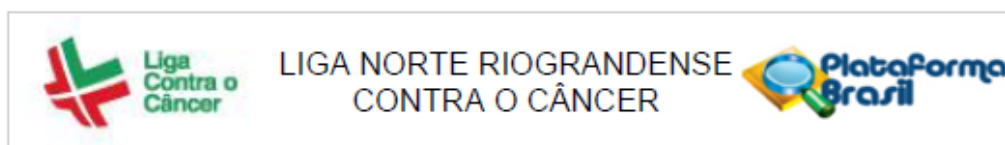


Continuação do Parecer: 2.001.399

menos um dos responsáveis legais pelos participantes de pesquisa deve ter capacidade de entender e assinar o termo de consentimento livre e esclarecido. Caso os responsáveis não sejam capazes de assinar (analfabetos), o TCLE poderá ser assinado por uma testemunha imparcial que tenha acompanhado todo o procedimento. • Responsáveis legais pelos participantes de pesquisa com capacidade de entender a impossibilidade da criança participar de outro ensaio clínico durante o tempo em que estiver participando do estudo. • Nível intelectual do seu responsável legal que permita o preenchimento das fichas para registro de sinais e sintomas em casa. Critério de Exclusão: • Vacinação anterior contra sarampo e/ou rubéola. • História pessoal de sarampo e/ou rubéola. • História pessoal de choque anafilático, asma, urticária ou outra reação de hipersensibilidade a vacinações anteriores, ou que tenham alergia ou hipersensibilidade aos componentes da vacina do

estudo. • Uso de injeções antialérgicas com antígenos num prazo de 14 dias ou menos antes da vacinação. • Uso de imunoglobulina nos últimos 12 meses antes da vacinação. • Uso de produtos sanguíneos nos últimos 12 meses antes da vacinação. • Uso de qualquer tipo de vacina menos de 30 dias antes da vacinação do estudo. • Uso de vacinas injetáveis menos de 42 dias após a vacinação do estudo. • Uso crônico de alguma medicação, exceto medicamentos homeopáticos e medicação trivial como soro fisiológico de uso nasal e vitaminas. • Uso prévio de medicação imunossupressora ou citotóxica. São aceitáveis os indivíduos que tenham feito uso desse tipo de medicação em doses não imunossupressoras há mais de 6 meses, como corticoide nasal para rinite alérgica ou corticoide tópico para dermatite não complicada. • Fazer uso de terapia sistêmica com altas doses de esteroides (por exemplo, 1 mg/kg/dia de prednisona por pelo menos 14 dias antes da vacinação, ou equivalente) ou histórico de uso crônico de corticosteroides inalados de alta potência (por exemplo, 800 g por dia de fluticasona). • Uso de qualquer tipo de medicação em ensaio clínico em um período de 12 meses antes da vacinação. • História pessoal de doenças neurológicas, cardiovasculares, respiratórias, hepáticas, renais, hematológicas, reumatológicas ou autoimunes, clinicamente significantes (doenças que tenham levado a internação ou tratamento prolongado). • História pessoal de coagulopatias diagnosticadas por um médico ou relato de fragilidade capilar (ex. hematomas ou sangramentos sem causa justificável). • História pessoal de convulsões. • História pessoal de doença maligna ativa (exemplo: qualquer tipo de câncer) ou tratada que possa recorrer durante o estudo. • História pessoal de anemia falciforme. • Asplenia (ausência de baço ou remoção do mesmo). • HIV positivo ou história de alguma doença imunossupressora. • Presença de qualquer transtorno que, na opinião do pesquisador principal, possa interferir na avaliação dos objetivos do estudo. • Responsável legal

Endereço: Rua Dr. Mário Negócio, 2267
Bairro: Quintas CEP: 59.040-000
UF: RN Município: NATAL
Telefone: (84)4009-5494 Fax: (84)4009-5480 E-mail: biblioteca@liga.org.br



Continuação do Parecer: 2.001.399

com capacidade limitada de adesão ao estudo, de acordo com avaliação do investigador. • Impossibilidade de coleta de sangue para avaliação de base pré-vacinal (baseline).

Objetivo da Pesquisa:

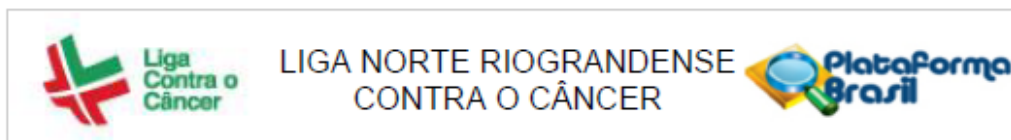
Avaliar a imunogenicidade, em termos de proporção de soroconversão, de uma dose da vacina BIOMR, em lactentes de 11 meses de idade, em relação à vacina tríplice viral, para os componentes sarampo e rubéola.

* Avaliar a reatogenicidade de uma dose da vacina BIOMR, em lactentes de 11 meses de idade.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Riscos: Como qualquer medicamento, eventos adversos podem ocorrer. No entanto, os dados dos estudos clínicos com a vacina tríplice viral de Bio-Manguinhos, os dados de farmacovigilância da vacina tríplice viral (PNI e Bio-Manguinhos), o resultado do estudo clínico de fase I com a BIOMR, assim como a semelhança desta vacina com outras já licenciadas em vários países (inclusive o Brasil), nos permite ter uma ideia do tipo de reação esperada. Como o processo de produção e a formulação da vacina BIOMR são semelhantes à vacina tríplice viral de BioManguinhos, com exceção apenas da ausência do componente caxumba, dados de segurança da última foram utilizados como referência para avaliação dos possíveis risco relacionados à administração da BIOMR. Em geral, os eventos adversos à vacinação são de curta duração e autolimitados, de modo que geralmente há recuperação para a cura sem medicamentos. As reações locais são pouco frequentes. Podem ocorrer ardência de curta duração, eritema, hiperestesia e endurecimento. Nódulo ou pápula com rubor (reação imune do tipo tardio) podem ocorrer em indivíduos com hipersensibilidade aos componentes da vacina. Os casos de abscesso geralmente encontram-se relacionados com infecção secundária e erros durante a imunização (técnica). Manifestações gerais da vacina tríplice viral - Febre: temperatura de 39,5o C ou mais, que surge entre o 5o e o 12o dia após a vacinação, em geral, durando de 1 a 2 dias, às vezes até 5 dias, pode ocorrer em 5% a 15% nos primovacinados. Está relacionada a qualquer um dos componentes da vacina. Crianças predispostas podem apresentar convulsão febril. Cefaleia ocasional, irritabilidade, discreta elevação da temperatura, conjuntivite e/ou manifestações catarrais ocorrem entre o 5o e o 12o dia após vacinação, em 0,5% a 4% dos primovacinados. A conjuntivite e as manifestações catarrais estão relacionadas aos componentes do sarampo e da rubéola. Exantema de extensão variável ocorre do 7o ao 14o dia após vacinação, durando em torno de 2 dias, aparece em 5% dos primovacinados, relacionado aos componentes do sarampo e da rubéola. Linfadenopatia pode aparecer do 7o ao 21o dia em menos de 1% dos primovacinados, relacionada ao componente da rubéola. Riscos relacionados à coleta de sangue -

Endereço: Rua Dr. Mário Negócio, 2267
 Bairro: Quintas CEP: 59.040-000
 UF: RN Município: NATAL
 Telefone: (84)4009-5404 Fax: (84)4009-5480 E-mail: biblioteca@liga.org.br



Continuação do Parecer: 2.001.399

Embora seja um procedimento normalmente seguro, e realizado por profissionais habilitados, a coleta de sangue também pode causar alguns efeitos indesejados, como dor e hematoma locais.

Benefícios: De acordo com o conhecimento sobre as vacinas em uso neste estudo, inclusive o estudo clínico anteriormente realizado, é provável que os participantes de pesquisa fiquem imunes ao sarampo e à rubéola após uma única dose. No entanto, para garantir máxima proteção contra essas doenças, além da caxumba, preconizada em duas doses na faixa etária de 12 a 15 meses, serão oferecidas duas doses adicionais da vacina contra sarampo e rubéola, combinadas com o componente caxumba. De forma semelhante, como o PNI inclui o componente varicela em apenas uma dose, combinada à segunda dose contra sarampo, rubéola e caxumba, será oferecida também essa vacina nos participantes do presente estudo. No entanto, diferente do calendário do PNI, no qual é ofertada apenas uma dose da vacina de varicela, serão oferecidas pelo estudo duas doses de varicela, esquema recomendado pela Sociedade Brasileira de Imunizações com base em estudos de segurança e eficácia/efetividade, o que consideramos como benefício adicional aos participantes de pesquisa. Os resultados relativos aos títulos de anticorpos contra os vírus do sarampo e da rubéola, bem como caxumba e varicela, que não são realizados rotineiramente nos serviços de saúde, serão entregues aos responsáveis pelos participantes de pesquisa, para que eles saibam seu status de soroprotetido ou não contra essas doenças. Para os indivíduos que não ficarem soroprotetidos para algum dos antígenos da vacina, após término

do esquema vacinal proposto pelo estudo, será oferecida uma dose correspondente de reforço.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Estudo de grande relevância já que irá avaliar se uma dose de vacina dupla viral irá proteger contra sarampo e rubéola, em comparação a uma dose de uma vacina tríplice viral, indicada para proteção contra o sarampo, rubéola e caxumba.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Documentação submetida corretamente

Recomendações:

Informações ao pesquisador: segundo a Comissão Nacional de Ética em Pesquisa - CONEP, através do Manual Operacional para Comitês de Ética em Pesquisa, e resolução nº 466/2012 do CNS, o pesquisador responsável deverá:

1. Entregar ao sujeito da pesquisa uma cópia do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido - TCLE, na íntegra, por ele assinada;
2. Desenvolver a pesquisa conforme foi delineada no protocolo aprovado;

Endereço: Rua Dr. Mário Negócio, 2267	CEP: 59.040-000
Bairro: Quintas	
UF: RN	Município: NATAL
Telefone: (84)4009-5494	Fax: (84)4009-5480
E-mail: biblioteca@liga.org.br	



LIGA NORTE RIOGRANDENSE
CONTRA O CÂNCER



Continuação do Parecer: 2.001.399

3. Apresentar ao CEP/LNRCC eventuais emendas ou extensões ao protocolo original, com justificativa;
4. Apresentar ao CEP/Liga relatório parcial (a cada 6 meses) e final após conclusão da pesquisa.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Não possui pendência e nem lista de inadequações

Considerações Finais a critério do CEP:

OBS: Informamos também que nenhum membro da Equipe de Pesquisa do estudo participou e também não aprovou ou expressou sua opinião através de procuração a membros do CEP para análise, aprovação ou não, dos documentos referidos.

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_P ROJETO_886021.pdf	22/03/2017 12:20:24		Aceito
Folha de Rosto	Folha_rosto_BIOMR.pdf	22/03/2017 11:51:17	Robson Leite de Souza Cruz	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	Protocolo_clinico_BIOMR_V1.pdf	22/03/2017 11:49:47	Robson Leite de Souza Cruz	Aceito
Outros	Regulamento_biorrepositorio_BIOMR.pd f	22/03/2017 11:02:29	Robson Leite de Souza Cruz	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE_BIOMR_Fase_II_III_V1.pdf	22/03/2017 11:01:35	Robson Leite de Souza Cruz	Aceito

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

NATAL, 05 de Abril de 2017

Assinado por:
Andréa Carla
(Coordenador)

Endereço: Rua Dr. Mário Negócio, 2267

Bairro: Quintas

CEP: 59.040-000

UF: RN

Município: NATAL

Telefone: (84)4009-5494

Fax: (84)4009-5480

E-mail: biblioteca@liga.org.br

ANEXO 4: PARECER DO COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA DO INSTITUTO DE PESQUISA EVANDRO CHAGAS – IPEC/FIOCRUZ

INSTITUTO DE PESQUISA
CLÍNICA EVANDRO CHAGAS -
IPEC / FIOCRUZ



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: Estudo fase I, de segurança e imunogenicidade de vacina Dupla Viral (MR) para sarampo e rubéola em adultos jovens.

Pesquisador: José Cerbino Neto

Área Temática:

Versão: 1

CAAE: 32288614.3.0000.5262

Instituição Proponente: Instituto de Pesquisa Clínica Evandro Chagas - IPEC / FIOCRUZ

Patrocinador Principal: FUNDACAO OSWALDO CRUZ

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 722.619

Data da Relatoria: 14/07/2014

Apresentação do Projeto:

Ensaio clínico de fase I, não controlado, onde 30 participantes receberão a vacina dupla viral experimental, produzida por Bio-Manguinhos/FIOCRUZ. A população do estudo será composta por 30 adultos, sadios, do sexo masculino, de 18 a 49 anos de idade, que residam no Estado do Rio de Janeiro e que preencham os critérios de elegibilidade descritos no protocolo. Uma amostra de 30 participantes foi definida com base na necessidade de restringir ao mínimo a exposição de seres humanos a uma "vacina-candidata" na fase inicial de desenvolvimento, ao mesmo tempo que permita detectar reações adversas cuja gravidade impeça os testes subsequentes, e que forneça dados iniciais sobre imunogenicidade. O estudo será conduzido, em todas as suas etapas, na Unidade de Ensaio Clínicos para Imunobiológicos (UECI), localizada no Instituto de Pesquisa Clínica Evandro Chagas/Fiocruz. O desfecho principal será a avaliação de segurança, tendo como objetivo secundário a avaliação de imunidade induzida pela vacina em teste. As respostas à aplicação do imunógeno serão derivadas dos parâmetros clínicos e laboratoriais especificados. Qualquer alteração no exame físico que ocorra após a vacinação e que não esteja presente anteriormente deverá ser avaliada quanto à possibilidade de estar relacionada ao produto testado.

Objetivo da Pesquisa:

Objetivo Primário: Avaliar a segurança e tolerabilidade da vacina contra sarampo e rubéola de Bio-

Endereço: Avenida Brasil 4365

Bairro: Manguinhos

CEP: 21.045-000

UF: RJ

Município: RIO DE JANEIRO

Telefone: (21)3865-9585

E-mail: cesp@ipec.fiocruz.br

INSTITUTO DE PESQUISA
CLÍNICA EVANDRO CHAGAS -
IPEC / FIOCRUZ



Continuação do Parecer: 722.619

Manguinhos/Fiocruz para uso em seres humanos.

Objetivo Secundário: Avaliar a imunogenicidade da vacina contra sarampo e rubéola de Bio-Manguinhos em adultos jovens. E como objetivos específicos: avaliar a frequência / intensidade de eventos adversos ocorridos até 30 dias após a vacinação e avaliar a obtenção de títulos médios geométricos de anticorpos pós vacinação e a razão pós vacinação / pré vacinação.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Riscos: O Termo de Consentimento Livre e Esclarecido explica ao participante os riscos previstos no estudo, e garante ao participante assistência médica permanente e de qualidade durante todo o decorrer do estudo. Bio-Manguinhos arcará com quaisquer despesas que se fizerem necessárias para atendimentos médicos ao participante, caso estejam relacionados à vacinação durante o estudo, caso comprovada relação de causalidade com o produto em investigação.

Benefícios: É provável, de acordo com os conhecimentos sobre essa vacina, inclusive os estudos clínicos anteriormente realizados com a vacina tríplice viral, que os participantes fiquem imunes ao sarampo e à rubéola. Entretanto, isso não pode ser ainda garantido, como está explicitado no Termo de Consentimento Livre e Esclarecido. Caso algum participante não tenha os resultados de imunogenicidade com títulos protetores para sarampo e/ou rubéola, será oferecida a vacina para sarampo, caxumba e rubéola, vacina tríplice viral, disponível nas Unidades de Saúde, adotada pelo Programa Nacional de Imunização do Ministério da Saúde. Estes participantes poderão ser vacinados com a vacina tríplice viral no centro de pesquisa, onde ocorrerá o estudo.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Seguem abaixo as considerações a serem cumpridas.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Incluir na equipe do projeto um médico do IPEC para atender às emergências, constando no TCLE o seu celular. Como é um projeto em parte financiado pela Fundação Bill e Melinda Gates é importante que seja apresentado um seguro saúde/vida, embora o patrocinador oficial seja Biomanguinhos. Atender à Resolução 466/2012 do CNS, Parágrafo III.3, conforme texto abaixo:

d) assegurar a todos os participantes ao final do estudo, por parte do patrocinador, acesso gratuito e por tempo indeterminado, aos melhores métodos profiláticos, diagnósticos e terapêuticos que se demonstraram eficazes: d.1) o acesso também será garantido no intervalo entre o término da participação individual e o final do estudo, podendo, nesse caso, esta garantia ser dada por meio de estudo de extensão, de acordo com análise devidamente justificada do

Endereço: Avenida Brasil 4365

Bairro: Manguinhos

CEP: 21.045-900

UF: RJ

Município: RIO DE JANEIRO

Telefone: (21)3885-9585

E-mail: oep@ipec.fiocruz.br

INSTITUTO DE PESQUISA
CLÍNICA EVANDRO CHAGAS -
IPEC / FIOCRUZ



Continuação do Parecer: 722.619

médico assistente do participante.

Recomendações:

Não há recomendações.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Conforme listadas acima.

Situação do Parecer:

Pendente

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

Considerações Finais a critério do CEP:

RIO DE JANEIRO, 18 de Julho de 2014

Assinado por:
Léa Ferreira Camillo-Coura
(Coordenador)

Endereço: Avenida Brasil 4365

Bairro: Manguinhos

CEP: 21.045-900

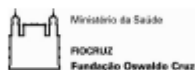
UF: RJ

Município: RIO DE JANEIRO

Telefone: (21)3865-9585

E-mail: cep@ipec.fiocruz.br

**ANEXO 5: TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO – ESTUDO
FASE I, DE SEGURANÇA E IMUNOGENICIDADE DE VACINA DUPLA VIRAL
(MR) PARA SARAMPO E RUBÉOLA EM ADULTOS JOVENS**



TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

Título do Estudo: Estudo fase I, de segurança e imunogenicidade de vacina Dupla Viral (MR) para sarampo e rubéola em adultos jovens.

Pesquisador Principal: Dr. José Cerbino Neto

Patrocinador do estudo: Instituto de Tecnologia em Imunobiológicos Bio-Manguinhos/Fiocruz

Instituição(ões) co-participantes:

Instituto Nacional de Infectologia Evandro Chagas / Fundação Oswaldo Cruz.
Av. Brasil, 4365, Manguinhos, Rio de Janeiro – CEP 21040-360

Para dúvidas e/ou emergências entre em contato com:

Dr. José Cerbino Neto

Institucional: (21) 3865-9630 ou 3865-9544

Celular do estudo: (21) 992276708

e-mail: jcerbino@ini.fiocruz.br

Drª Eliane Matos dos Santos - Líder científica

Institucional: (21) 3882-7062

e-mail: ematos@bio.fiocruz.br

Para questões relacionadas aos seus direitos como participante do estudo entre em contato com:

Comitê de Ética em Pesquisa do Instituto de Pesquisa Clínica Evandro Chagas (CEP - IPEC) Telefone: (21) 3865-9585 e 3865-9107

Fax: (21) 3865-9585 E-mail: cep@ini.fiocruz.br

Para emergências ou em caso de doenças relacionadas ao estudo:

Entre em contato, imediatamente, com o Dr Cerbino ou o Dr Marcellus, no número 21 - 9922-76708, 24 horas, todos os dias da semana, inclusive sábado, domingo e feriado.



INTRODUÇÃO

Você está sendo convidado para participar do estudo no qual iremos avaliar se a vacina dupla viral de Bio-Manguinhos/Fiocruz (Laboratório público) é segura para uso em seres humanos e se protege contra sarampo e rubéola. Antes de você decidir se quer participar, você precisa saber por que estamos realizando este estudo, os riscos e benefícios e o que nós esperamos que você faça, caso decida participar.

Discutiremos todos os detalhes deste documento com você, responderemos às perguntas ou dúvidas que você tiver, e você decidirá se quer ou não participar. Este processo é chamado consentimento livre e esclarecido.

Por favor, leia com bastante atenção as informações que daremos a seguir. Se você preferir, discuta com familiares, amigos, médicos, ou qualquer outra pessoa que você ache conveniente, antes de decidir ou não em participar. Se você decidir participar de nosso estudo, nós pediremos que você assine este termo de consentimento livre e esclarecido na presença de outra pessoa. Outro original assinado deste documento será entregue a você.

PARTICIPAÇÃO VOLUNTÁRIA

Você tem que saber de alguns detalhes importantes antes de começarmos:

- Sua participação no estudo é voluntária, isto é, você é quem decide.
- Se você decidir não participar, você não precisa nos informar o motivo.
- Você pode decidir não participar ou se retirar do estudo em qualquer momento, sem que isso resulte em qualquer perda dos seus direitos aos serviços prestados em qualquer unidade de saúde ou hospital.
- Se você decidir não participar do nosso estudo, você poderá ser voluntário em outro estudo no futuro.

OBJETIVO DO ESTUDO



Apesar de existirem vacinas eficazes contra o sarampo e rubéola há cerca de 40 anos, ambas as doenças persistem como importantes causa de adoecimento e morte no mundo.

O sarampo é uma doença exantemática aguda, causada por vírus, altamente contagiosa, podendo causar doença grave, complicações e morte. O vírus do sarampo enfraquece o organismo principalmente das crianças e podem ocorrer complicações como pneumonia, otite (inflamação do ouvido), encefalite (inflamação no sistema nervoso), púrpura (pequenas hemorragias na pele), etc.

A rubéola é uma doença exantemática aguda, também causada por vírus, altamente contagiosa. Na infância é uma doença benigna. Geralmente apresenta sintomas discretos (25 a 50% dos casos). Os sintomas mais comuns são o exantema maculopapular (vermelhidão da pele), febre, mal estar, cefaleia (dor de cabeça), ardor conjuntival (ardor nos olhos). Pode complicar com encefalite e artrite (dor nas articulações/juntas), mas o seu maior risco é em mulheres grávidas, pois pode causar infecção no feto e a criança corre o risco de nascer com problemas (alterações) no coração, cegueira, surdez e retardo mental.

Para eliminar o sarampo e a rubéola do continente americano, da África e de outros continentes, serão necessárias grandes quantidades de vacinas. Entretanto, nos últimos anos o número de laboratórios produtores de vacinas contra sarampo e rubéola diminuiu acentuadamente de 11 para apenas 3 ou 4, e ainda assim com aumento considerável de preços.

A vacina combinada contra sarampo e rubéola é uma preparação mista liofilizada das cepas de vírus atenuados de sarampo (cepa Schwarz) e rubéola (cepa Wistar RA 27/3). A combinação das vacinas sarampo e rubéola num único frasco não diminuem as respostas imunológicas a cada um dos antígenos.



A vacina dupla viral atende aos requisitos da Organização Mundial da Saúde para a fabricação de substâncias biológicas e para vacinas contra o sarampo e rubéola, e vacinas combinadas de vírus vivo atenuado.

Nosso objetivo neste estudo é, em primeiro lugar, avaliar se a vacina que estamos estudando é segura e, em segundo lugar, se a vacina funciona para proteger contra a infecção pelo vírus do sarampo e da rubéola. Estudos como este são conduzidos em todo o mundo antes de liberar a venda de medicamentos e vacinas. A maioria dos produtos que são comercializados atualmente passou por estudos clínicos como o que estamos propondo.

Como estes são estudos iniciais em seres humanos, somente adultos do sexo masculino, entre 18 e 49 anos, em bom estado de saúde, poderão participar. A participação não depende de raça, crença ou condição sócio-econômica. Estamos pedindo para que você participe em nosso estudo porque você pode se incluir entre aqueles que poderiam contribuir para nosso entendimento desta vacina. Um total de 30 pessoas do sexo masculino fará parte deste estudo inicial em seres humanos, com a participação de cada voluntário ao longo de aproximadamente 112 dias (pouco menos de quatro meses). Esta pesquisa foi aprovada pelo Comitê de Ética em Pesquisa no Instituto de Pesquisa Clínica Evandro Chagas e pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária, Anvisa.

PROCEDIMENTOS

1. *Vacina a ser estudada*

Estudaremos uma nova vacina totalmente produzida no Brasil contra sarampo e rubéola. É sempre importante lembrar que a vacina em estudo é nova, porém bastante conhecida pelos programas de imunização e comunidade científica. É uma vacina de vírus vivo atenuado (enfraquecido) e a dose administrada será de 0,5mL. O lote experimental da vacina será fabricado totalmente em Bio-Manguinhos.

A cepa da vacina contra sarampo (cepa Schwarz) foi desenvolvida nos Estados Unidos em 1965 e é uma cepa de referência internacional. A rubéola é da cepa Wistar



RA27/3 e é a vacina contra rubéola mais utilizada no mundo. As 2 vacinas possuem boa resposta de proteção às doenças com poucas reações. Estas cepas das vacinas são as mesmas da vacina tríplice viral, administrada nos postos de saúde.

A proteção para sarampo é de aproximadamente 98% e de 97% para rubéola, 28 dias após a vacinação em indivíduos soronegativos.

2. Quem poderá participar do estudo?

Qualquer adulto saudável, entre 18 e 49 anos, do sexo masculino, desde que concorde em seguir estritamente o protocolo de estudo durante o tempo de participação que será de aproximadamente 112 dias.

É muito importante nesta fase de estudo da vacina em seres humanos que todos os voluntários sejam adultos e se apresentem saudáveis, pois não temos como prever o comportamento do nosso produto em pessoas com alguma outra doença. Entre os exames que você realizará para saber se poderá fazer parte do estudo está o teste para saber se você é portador do vírus da Aids e dos vírus das hepatites B e C. Caso você não concorde em realizar tais exames, você não poderá ser incluído em nosso estudo.

Na sua visita inicial realizaremos um exame clínico e alguns exames laboratoriais para avaliar se será possível ou não que você participe em nosso estudo. Tal decisão somente será tomada após consultar todos os resultados do exame clínico e laboratorial na sua próxima visita ao estudo.

Se você aceitar participar no estudo, pediremos que você assine este termo de consentimento livre e esclarecido para demonstrar que você entendeu e concorda com os procedimentos do estudo.

2.1 Antes do estudo iniciar (inclusão):

Uma vez que você tenha assinado este termo de consentimento livre e esclarecido, iniciaremos com você uma fase do estudo que chamamos de triagem, onde procuraremos saber informações sobre alguns dados pessoais e história médica



atual e passada. Como será muito importante para nossa pesquisa que você participe até o fim, além dos seus dados pessoais coletaremos o nome e telefone de algum parente ou amigo que poderá entrar em contato com você, caso falte a alguma visita. Ainda nesta fase, realizaremos um exame físico detalhado em você e serão feitos exames de sangue, urina e outros. Toda esta primeira fase tem por objetivo garantir que você possa receber a vacina, ou seja, que você esteja realmente saudável, de acordo com alguns critérios que nós, pesquisadores, pré-selecionamos como importantes.

2.2 Após inclusão no estudo:

Após esta avaliação inicial, pediremos que você volte de 7 a 10 dias após a coleta dos exames. Ai, então, decidiremos sobre a sua vacinação ou não em nosso estudo, baseado nas informações colhidas na primeira visita e nos resultados dos exames.

Se os resultados dos exames permitirem a sua vacinação no estudo, você receberá 0,5 mL da vacina em teste, primeira dose, seguindo o que recomenda o Programa Nacional de Imunizações, isto é, por via subcutânea (SC), na face anterolateral do braço esquerdo, na altura do músculo deltoide.

A partir dessa etapa, cada participante retornará ao local de estudo para as visitas após 48 – 120 horas da vacinação, no 11º - 15º, no 42º dias após as doses 1 e 2 com a vacina dupla viral. (entre 42 e 51 dias após a vacinação) Nas visitas de 48-120 horas, no 42º dia após a primeira dose e após a segunda dose da vacina, haverá coletas de sangue para avaliar os exames hematológicos e bioquímicos após a vacina e a proteção à vacina, respectivamente.

Para que possamos avaliar de maneira mais completa possível as reações que possam decorrer da vacinação, você poderá receber um telefonema, dentro de 1 dia após a vacinação.

Após a liberação dos resultados laboratoriais, será realizado contato para agendamento da entrega e explicação dos mesmos. Além disso, os participantes com



resultados negativos ou indeterminados no reteste, poderão ser revacinados com a vacina tríplice viral do Programa Nacional de Imunização.

Com relação às coletas (retiradas) de sangue, serão 4: a primeira para avaliar os testes de triagem e se já possui alguma proteção para sarampo e rubéola, a segunda para avaliar os testes laboratoriais de hematologia e bioquímica após a vacinação, a terceira e a quarta para avaliar a proteção à vacina, primeira e segunda doses, respectivamente. Caso o médico do estudo julgue necessário mais uma coleta de sangue, como por exemplo, repetição dos testes de triagem, ou, na suspeita de alguma reação à vacina, poderão ser feitas mais coletas de sangue. Ou seja, você fará exame de sangue em 4 das 8 visitas do estudo. O volume total de sangue retirado para análise laboratorial dependerá do dia do exame, sendo, no máximo, de 38 mililitros (ou quase 3 colheres e meia de sopa).

Com relação à vacinação, serão 2 doses da vacina dupla viral, com intervalo mínimo de 42 dias, e máximo de 51 dias, entre as doses.

Caso haja necessidade de tirar fotografias que documentem algum tipo de alteração clínica, elas serão confidenciais. De todo modo, pediremos sua autorização por escrito.

É importante que você saiba que sua participação total no estudo será de aproximadamente 112 dias. Só para que você tenha uma melhor idéia do que estamos solicitando de você, uma vez que decida participar do estudo, serão necessárias 8 visitas ao local do estudo, além de receber até 2 telefonemas da equipe da pesquisa. Calculamos em aproximadamente 1h e meia o tempo total para a primeira consulta, 3 horas o tempo total para a consulta nos dias da vacinação e meia hora o tempo total para as demais consultas. Com relação à vacinação, solicitaremos a você, caso decida participar, que permaneça por 30 minutos na sala de repouso do estudo após as 2 doses de vacina, como precaução contra qualquer reação imediata após a vacina.

Gostaríamos que você soubesse que, caso você decida participar, entraremos em contato com você seja por telefone ou por outro meio sempre que você faltar à consulta no dia marcado. O seu endereço também é importante, pois talvez precisemos fazer visitas domiciliares para cumprir os procedimentos previstos no protocolo do estudo.



Vale ressaltar que todo material utilizado durante a coleta será descartável e o procedimento será realizado por um profissional capacitado e experiente. É pouco provável, mas é possível que se forme um roxidão/hematoma (acúmulo de sangue embaixo da pele) no local da coleta.

No dia da primeira dose da vacina, você levará para casa uma caderneta (diário de eventos adversos) para anotar todas as reações da vacina desde o dia da aplicação até 11 dias após. Além disso, levará também para casa um termômetro de mercúrio, uma régua e uma caneta para verificar as reações e anotar no diário de eventos adversos.

Será marcada a sua volta para 48 a 120h para uma 2ª coleta de sangue. Na quarta visita, 11- 15 dias depois, você passará com o médico da equipe, que avaliará se está tudo bem e você devolverá o diário de eventos adversos. Na quinta visita à unidade de saúde, será feita a terceira coleta de sangue, que terá como objetivo avaliar a proteção após a primeira dose da vacina, e em seguida, no mesmo dia, será administrada a segunda dose da vacina, além de receber um novo diário para anotação dos eventos adversos após a segunda dose da vacina dupla viral. Na sexta visita, você devolverá este segundo diário. Na sétima visita à unidade de saúde será feita a quarta, e última, coleta de sangue, que terá como objetivo avaliar a proteção após as duas doses da vacina. Você receberá um contato telefônico informando a data da visita 8. Na visita final, visita 8, serão entregues e explicados os resultados individuais dos testes de avaliação da proteção da vacina. O sangue coletado será testado em Laboratórios da Fiocruz, Rio de Janeiro, para avaliar a proteção dada pela vacina. Este sangue coletado durante o estudo será devidamente guardado respeitando todos os seus direitos, éticos e legais. No dia de comparecimento, será oferecido um lanche e você receberá o dinheiro gasto com o transporte coletivo, ida e volta, de sua casa para o Unidade de Saúde onde serão realizados os procedimentos da pesquisa. E isso se repetirá todas as vezes que você precisar voltar à unidade de saúde, por causa desse estudo.

RISCOS / DESCONFORTOS



Assim como em outras vacinas virais, a vacina dupla viral é feita com vírus vivos, mas enfraquecidos para que eles não causem a doença. Por isso não há risco dessas vacinas transmitirem as doenças, mas pode ocorrer desconforto no local da injeção (dor, vermelhidão, inchaço, calor) e alguns sintomas como febre geralmente no período de 4 a 12 dias depois da aplicação das vacinas. Também podem ocorrer infecções respiratórias (otite, sinusite e faringite), porém são raros. Raramente podem acontecer convulsões. Podem ainda ocorrer manchas vermelhas no corpo, conjuntivite (inflamação no olho) e dores nas juntas de 7 a 21 dias após a vacinação. Em qualquer desses casos, você poderá ser orientado(a) pelos médicos do estudo nas Unidades de Saúde.

Em raros casos os vacinados podem apresentar algum tipo de sangramento ou apresentar manchas arroxeadas na pele, porém, estas reações ocorrem com uma frequência muito menor do que quando acontece a doença (sarampo e rubéola). Mais raramente podem ocorrer reações alérgicas a algum componente vacinal. Encefalite (inflamação do sistema nervoso) pode ocorrer na frequência de 1/1.000.000 de doses, mas não está claro se isso se deve à vacinação. Quando, entretanto, comparamos as reações à vacina dupla viral com as complicações das doenças que elas protegem, o benefício da vacinação é indiscutível.

Se houver qualquer reação que cause muito incômodo, após a aplicação da vacina, você deverá telefonar para o número de telefone que está no cartão de agendamento e neste TCLE. Se necessário atendimento em outra Unidade de Saúde, você será orientado. Após o primeiro atendimento em serviços de saúde indicados pelo estudo, se forem necessários mais exames e internação em outro hospital, Bio-Manguinhos/Fiocruz providenciará a melhor assistência possível.

Além dos riscos descritos acima, outros riscos ou desconfortos não conhecidos ou imprevistos que envolvam a sua participação no estudo poderão ocorrer. Os pesquisadores manterão você sempre informado sobre os riscos que forem identificados durante todo o estudo, mesmo que esta informação afete seu desejo de continuar participando.

O estudo poderá ser interrompido ou até terminado pelo patrocinador, monitores externos, Comitê de Ética em Pesquisa e/ou Agência Nacional de Vigilância Sanitária



(ANVISA), caso estes julguem necessário (como, por exemplo, no caso de reações graves relacionadas à vacina que ponham em risco a saúde dos participantes).

O participante da pesquisa e o pesquisador responsável pela aplicação deste TCLE deverão rubricar todas as suas folhas e assinar na última página, em ambas as vias.

BENEFÍCIOS

A sua proteção contra a doença sarampo e rubéola não pode ser garantida nesse ponto da pesquisa. Entretanto, o que se sabe do produto, inclusive pelos estudos que foram realizados anteriormente, indica que você ficará protegido contra a doença provocada pelo vírus do sarampo e pelo vírus da rubéola. Entre os benefícios diretos a você por participar neste estudo, estão os resultados dos exames que serão realizados. Como participante neste estudo você realizará testes laboratoriais, tais como hemograma, além de realizar outros testes, como o HIV e para as hepatites B e C. Eletrocardiograma e radiografia de tórax também serão realizados gratuitamente. Acreditamos que estes testes, além do exame físico, a que você será submetido, poderão ser benéficos para você. Caso seja verificada alguma alteração nos exames, você será encaminhado para um serviço de saúde adequado.

ALTERNATIVAS

Convém lembrar que a vacina com componentes contra sarampo e rubéola já licenciada no Brasil, vacina tríplice viral, esta disponível para vacinação de rotina na rede pública de saúde. Caso você decida não participar neste estudo, você poderá ser vacinado, por conta própria, em qualquer Unidade de Saúde do Programa de Imunização.



CUSTOS / REEMBOLSOS

Todos os custos com vacina, visitas médicas, exames e testes laboratoriais que façam parte deste estudo serão pagos pela pesquisa.

No dia de cada visita ao local do estudo forneceremos a você, se assim desejar, para cada visita, um lanche e reembolso da passagem para transporte, caso seja necessário. Também será fornecido um atestado médico certificando a sua participação em nosso estudo, caso você queira.

CONFIDENCIALIDADE

Toda informação obtida em nossa pesquisa será mantida sob a responsabilidade dos investigadores. Entretanto, algumas pessoas ou Instituições poderão rever seus dados. Entre elas podemos citar o Comitê de Ética em Pesquisa do IPEC, os pesquisadores diretamente envolvidos no estudo e a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA).

É importante que você saiba que os resultados desta pesquisa poderão ser publicados em revistas especializadas na área da saúde e/ou em encontros científicos. Nenhum voluntário será identificado pessoalmente em qualquer relatório ou publicação que resulte deste estudo.

Em nosso estudo perguntaremos seu nome e seu endereço, além de outras informações pessoais. Uma vez que você assine este termo de consentimento livre e esclarecido, nós designaremos para você um número de identificação no estudo que será usado em todos os formulários da pesquisa. Cada documento ou frasco de exames apresentará apenas seu número de identificação no estudo. Imediatamente após terminarmos a sua entrevista inicial, a página de identificação, que terá todas as suas informações de contato, será colocada em segurança e em local sigiloso.

ARMAZENAMENTO DE AMOSTRAS DE SANGUE

As amostras de sangue coletadas neste estudo serão utilizadas para os exames previstos neste projeto de pesquisa e ficarão armazenadas sob a responsabilidade do



Patrocinador, Instituto de Tecnologia em Imunobiológicos Bio-Manguinhos/Fiocruz e gerenciamento do Investigador Principal Dr. José Cerbino Neto, por 10 anos, podendo este prazo ser prorrogado com autorização do CEP. Após o fim desse projeto, estas amostras poderão permanecer armazenadas para uso em pesquisas futuras, se você assim autorizar. O pesquisador responsável assume os compromissos de submeter, no futuro, qualquer novo projeto de pesquisa ao Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) e subsequentemente você poderá ser recontatado para uma nova autorização de uso dessas amostras, por meio de novo TCLE, a critério do CEP.

Assinale a opção que corresponde a seu consentimento:

() Eu aceito participar deste estudo e CONCORDO em ter minhas amostras armazenadas para uso em pesquisas futuras nas condições acima descritas.

ou

() Eu aceito em participar deste estudo, mas NÃO CONCORDO em ter minhas amostras armazenadas para uso em pesquisas futuras.

Assinando este documento eu concordo em participar deste estudo. Um original assinado deste termo de consentimento livre e esclarecido será entregue a mim.

Nome por extenso do voluntário: _____

Assinatura do voluntário: _____

Data: _____

Nome por extenso da testemunha (se aplicável): _____

Assinatura da testemunha (se aplicável): _____

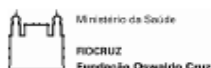
Data: _____

Nome do membro da equipe que obteve o consentimento: _____

Assinatura do membro da equipe que obteve o consentimento: _____

Data: _____

ANEXO 6: TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO DO ENSAIO CLÍNICO DE FASE II/III PARA AVALIAÇÃO DE IMUNOGENICIDADE, REATOGENICIDADE E SEGURANÇA DA VACINA SARAMPO, RUBÉOLA, PRODUZIDA POR BIO-MANGUINHOS/FIOCRUZ (BIOMR), EM LACTENTES DE 11 MESES DE IDADE.



**Termo de Consentimento Livre e Esclarecido
CONFIDENCIAL**

Identificação do estudo: Ensaio clínico de fase II/III para avaliação de imunogenicidade, reatogenicidade e segurança da vacina sarampo, rubéola, produzida por Bio-Manguinhos/Fiocruz (BIOMR), em lactentes de 11 meses de idade.

Número/Data de versão do TCLE: versão 5.0 de 13/03/2019.

Patrocinador do estudo: Instituto de Tecnologia em Imunobiológicos – Bio-Manguinhos/Fiocruz.

Nome do centro de pesquisa: Centro de Estudos e Pesquisas em Moléstias Infecciosas – CPCLIN.

Endereço do centro de pesquisa: Rua Ponciano Barbosa, 282 – Cidade Alta – Natal/RN.

Nome do pesquisador principal: Dr. Kleber Giovanni Luz.

Para dúvidas e/ou emergências entre em contato com Dr. Kleber Giovanni Luz

Telefone: 84-22260373 ou 84-999824374

E-mail: klebergluz@gmail.com

Para questões relacionadas aos seus direitos como participante do estudo, entre em contato com: Comitê de Ética em Pesquisa em Seres Humanos da Liga Norte Riograndense Contra o Câncer (CEP/LIGA).

Telefone: (84) 4009-5597 ou (84) 4009-5494

E-mail: cep@liga.org.br ou biblioteca@liga.org.br

INTRODUÇÃO

A sua criança está sendo convidada a participar de um estudo no qual iremos avaliar se uma dose da vacina dupla viral irá protegê-la contra sarampo e rubéola, em comparação a uma dose de uma vacina tríplice viral, indicada para proteção contra sarampo, rubéola e caxumba. Antes de decidir sobre a participação da criança sob sua responsabilidade, você precisa saber por que estamos realizando este estudo, os riscos, os benefícios, e o que nós esperamos que você faça, caso decida participar. Todos os detalhes deste documento serão apresentados para você, e responderemos a todas as suas perguntas e dúvidas. Este processo é chamado consentimento livre e esclarecido.

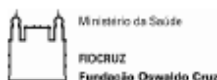
Por favor, leia com bastante atenção as informações que daremos a seguir. Se você preferir, discuta com familiares, amigos, médicos, ou qualquer outra pessoa que você ache conveniente, antes de decidir. Caso concorde com a participação da criança sob sua responsabilidade no nosso estudo, nós pediremos que você rubrique todas as páginas, assine e date este termo de consentimento livre e esclarecido em duas vias: uma ficará arquivada aqui no centro de pesquisa e a outra será entregue a você.

PARTICIPAÇÃO VOLUNTÁRIA

Você tem que saber alguns detalhes importantes antes de começarmos:

- A participação da criança sob sua responsabilidade (chamada aqui de “sua criança”) no estudo é voluntária, isto é, você é quem tem total poder de decisão. Se você decidir que ele/a não participará, você não precisa nos informar o motivo. Mesmo permitindo a participação da sua criança no estudo agora, você pode desistir

Rubrica Pesquisador: _____	Rubrica Responsável Legal (RL1): _____
Se aplicável: Rubrica RL2: _____	Rubrica Testemunha Imparcial: _____



Termo de Consentimento Livre e Esclarecido
CONFIDENCIAL

e retirar esse consentimento a qualquer momento, sem que isso resulte na perda dos seus direitos (e dos dela) aos serviços prestados por qualquer unidade de saúde ou hospital do SUS.

- Se você decidir que ele/a não participará desse estudo, isto não o/a impedirá de ser voluntário/a em outro estudo no futuro.

JUSTIFICATIVA DO ESTUDO

Apesar de existirem vacinas eficazes contra o sarampo e rubéola há cerca de 40 anos, ambas as doenças persistem como importantes causas de adoecimento e morte no mundo.

O sarampo é uma doença contagiosa, causada por vírus, e que pode ter manifestações graves, levando a complicações e morte. A criança com sarampo pode ficar muito doente e complicar para pneumonia, otite (inflamação do ouvido), encefalite (inflamação no sistema nervoso), púrpura (pequenas hemorragias na pele), etc.

A rubéola também é uma doença contagiosa e causada por vírus. Na infância é uma doença benigna, que apresenta sintomas discretos em quase metade dos casos. Os sintomas mais comuns são o exantema maculopapular (vermelhidão da pele), febre, mal-estar, cefaleia (dor de cabeça), ardor conjuntival (ardor nos olhos). Pode complicar com encefalite e artrite (dor nas articulações/juntas), mas o seu maior risco é em mulheres grávidas, pois pode causar infecção no feto e a criança corre o risco de nascer com problemas no coração, cegueira, surdez e retardo mental.

Para eliminar o sarampo e a rubéola do mundo, serão necessárias grandes quantidades de vacinas. Entretanto, nos últimos anos, o número de fábricas que produzem essas vacinas para sarampo e rubéola diminuiu acentuadamente. Isso gerou um aumento considerável do seu preço e o risco de faltar vacina para todo o mundo.

VACINA A SER ESTUDADA

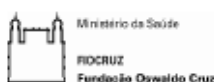
Estudaremos uma vacina para sarampo e rubéola, totalmente produzida no Brasil. É sempre importante lembrar que apesar da vacina em estudo ser nova, seus componentes são bastante conhecidos pelos programas de imunização e pela comunidade científica. Antes do estudo aqui proposto, um anterior já foi realizado com a mesma vacina em questão, no Rio de Janeiro, com 30 adultos entre 18 e 49 anos. Bons resultados em termos de segurança e proteção contra sarampo e rubéola foram obtidos.

A vacina dupla viral em estudo é composta por vírus vivo atenuado (enfraquecido) que atende aos requisitos da Organização Mundial da Saúde. As cepas dessa vacina são as mesmas da vacina tríplice viral, administrada nos postos de saúde. As duas vacinas possuem boa resposta de proteção às doenças com poucas reações e a combinação delas em um único frasco não diminui as respostas imunológicas a cada um dos antígenos. A dose administrada será de 0,5mL.

PROCEDIMENTO ALTERNATIVO

É conveniente lembrar que as vacinas que contêm componentes contra sarampo e rubéola já licenciada no Brasil, tríplice viral e tetra viral (Triíplice Viral + Varicela), estão disponíveis como rotina na rede pública de saúde. Caso você decida que sua criança não participará deste estudo, ele/a poderá ser vacinado/a, por conta própria e gratuitamente, em qualquer unidade de saúde do SUS que tenha uma sala de vacina em funcionamento.

Rubrica Pesquisador: _____	Rubrica Responsável Legal (RL1): _____
Se aplicável: Rubrica RL2: _____	Rubrica Testemunha Imparcial: _____



Termo de Consentimento Livre e Esclarecido
CONFIDENCIAL

OBJETIVO(S) DO ESTUDO

Nosso objetivo neste estudo é, em primeiro lugar, avaliar se a vacina funciona para proteger contra a infecção pelo vírus do sarampo e da rubéola. Além disso, avaliaremos também as possíveis reações adversas que podem decorrer do uso dessa vacina. Vale ressaltar que estudos como este são conduzidos em todo o mundo antes da liberação de medicamentos e vacinas para comercialização.

POPULAÇÃO DO ESTUDO

Lactentes de 11 meses, de ambos os sexos, e em bom estado de saúde, poderão participar. A participação não depende de raça, crença ou condição socioeconômica. Entretanto, para participar, é necessário que pelo menos um dos responsáveis legais pela criança concorde em seguir estritamente o protocolo de estudo durante o tempo de participação que será de aproximadamente 5 meses. Um total de 432 crianças fará parte deste estudo.

PROCEDIMENTOS DO ESTUDO

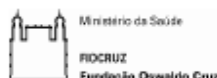
Uma vez que você tenha assinado este termo, iniciaremos com vocês a primeira etapa do estudo, denominada triagem. O objetivo dessa etapa é verificar se a sua criança tem condições de participar do estudo, através dos procedimentos apresentados a seguir. Precisaremos saber alguns dados pessoais seus e da sua criança e que você nos permita entrar em contato eventualmente. Ainda, como é muito importante a participação até o final, precisaremos também do nome e telefone de algum parente ou amigo, com o qual poderemos entrar em contato caso você falte alguma visita e não consigamos falar contigo. Em seguida, deveremos conhecer a história médica da sua criança e realizar um exame físico.

Após a avaliação de alguns critérios que os pesquisadores pré-selecionaram como importantes, caso a criança seja considerada apta, ela deverá fazer uma coleta de sangue. Essa coleta tem por objetivo saber se o participante tem alguma proteção para sarampo e/ou rubéola e/ou caxumba mesmo antes da vacinação. Em seguida, será aplicada a primeira dose da vacina no braço direito por via subcutânea. Nesse momento, sua criança poderá receber a vacina em estudo (Dupla viral) ou a vacina de referência (Triplíce viral). Para garantir a análise adequada dos resultados do estudo, nem a equipe do centro e nem o responsável legal pelo participante saberá, no momento da administração da 1ª dose, qual a vacina está sendo administrada no lactente. Nesse dia, você levará para casa o diário para anotação de eventos adversos (reações da vacina) desde o dia da aplicação até 10 dias após.

Os outros momentos em que precisaremos que você compareça com a sua criança neste centro de pesquisa são (aproximadamente):

- 11 dias após a primeira vacinação, para avaliarmos o diário de eventos adversos;
- 42 dias após a primeira vacinação, para uma nova coleta de sangue e a administração da segunda dose da vacina. Essa segunda coleta de sangue servirá para avaliarmos a proteção para sarampo, rubéola e caxumba após a vacina. A vacina administrada nesse dia será a tetravalente viral, que visa proteger contra sarampo, rubéola, caxumba e varicela (catapora).
- 90 dias após a primeira dose da vacina Tetra Viral, para a administração de uma segunda dose da mesma vacina Tetra Viral;
- 42 dias após a segunda dose da vacina Tetra Viral, para a última coleta de sangue. Essa última coleta terá como objetivo verificar se sua criança está protegida para todas as doenças que ela foi vacinada (sarampo,

Rubrica Pesquisador: _____	Rubrica Responsável Legal (RL1): _____
Se aplicável: Rubrica RL2: _____	Rubrica Testemunha Imparcial: _____



Termo de Consentimento Livre e Esclarecido
CONFIDENCIAL

rubéola, caxumba e varicela). Esse será o último procedimento do estudo. Assim que os resultados desses exames ficarem prontos e forem encaminhados ao centro de pesquisa, a equipe do pesquisador principal entrará em contato. Você será convidado a comparecer para a última visita, onde será feita a entrega e explicação dos mesmos.

Aos trinta primeiros participantes, será solicitada ainda uma visita cerca de 48 horas (2 dias) após a primeira vacinação. Nessa visita será feita uma coleta de sangue para realização de um hemograma, com o objetivo de avaliar alterações relacionadas temporalmente à vacina. Para esses participantes, durante a primeira coleta de sangue, um primeiro hemograma também será feito para que seja possível comparar os resultados dos hemogramas antes e após a vacinação. Isso será feito somente aos primeiros 30 participantes, incluídos, e somente antes e após a primeira dose.

Entre uma visita presencial e outra, é possível que você receba alguns telefonemas que poderão ter como objetivo: conversar sobre o estado de saúde da sua criança, lembrar sobre o agendamento de uma visita ao centro de pesquisa, verificar o motivo de não ter comparecido a uma visita, entre outros. Caso não consigamos entrar em contato por telefone, uma alternativa também será fazer visitas domiciliares, com a sua autorização, para cumprir os procedimentos previstos no protocolo do estudo. É importante que você saiba que a participação total da sua criança no estudo será de aproximadamente 5 meses.

Algumas outras informações relevantes sobre os procedimentos do estudo:

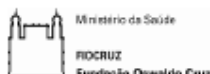
- O volume total de sangue retirado em cada coleta será de, preferencialmente, 5mL (no mínimo 3mL), ou seja, aproximadamente 1 colher de chá. Para os trinta primeiros participantes, a coleta de sangue inicial será de 7mL, e a coleta para o hemograma de 2mL.
- Todo o material utilizado durante a coleta será descartável e o procedimento será realizado por um profissional capacitado e experiente. É pouco provável, mas é possível que se forme uma roxidão/hematoma (acúmulo de sangue embaixo da pele) no local da coleta.
- Com relação à vacinação, solicitaremos que você permaneça com a criança por 30 minutos na sala de repouso do estudo após cada uma das doses de vacina, como precaução contra qualquer reação imediata após as mesmas.
- Os exames laboratoriais que avaliarão a proteção dada pelas vacinas administradas no estudo serão realizados em laboratórios especializados da Fiocruz, no Rio de Janeiro.

Ao longo da participação da criança no estudo, serão mantidas as outras vacinas disponíveis nas unidades públicas de vacinação, indicadas para a sua idade, respeitando o intervalo mínimo em relação à vacinação do estudo e coleta de sangue, de acordo com o protocolo do estudo. Estudos anteriores e a experiência do uso dessas vacinas com as vacinas aplicadas no presente estudo demonstraram que não há prejuízo à sua eficácia nem aumento do risco de ocorrência de eventos adversos.

INTERRUPÇÃO DO ESTUDO

Você poderá interromper a participação da sua criança neste estudo a qualquer momento. Os médicos do estudo poderão retirar a criança da pesquisa caso julguem que pode correr algum risco em continuar participando ou

Rubrica Pesquisador: _____	Rubrica Responsável Legal (RL1): _____
Se aplicável: Rubrica RL2: _____	Rubrica Testemunha Imparcial: _____



Termo de Consentimento Livre e Esclarecido
CONFIDENCIAL

caso você não esteja cumprindo os procedimentos previstos. Nenhuma outra informação será coletada após a saída do estudo.

Além disso, o patrocinador, o Comitê de Ética em Pesquisa, a Comissão Nacional de Ética em Pesquisa e/ou a ANVISA também poderão interromper o estudo se identificarem algum problema.

RISCOS / DESCONFORTOS

Assim como em outras vacinas virais, as vacinas desse estudo são feitas com vírus vivos enfraquecidos. Por isso não há risco dessas vacinas transmitirem as doenças. Por outro lado, pode ocorrer desconforto no local da injeção (dor, vermelhidão, inchaço, calor) e alguns sintomas como febre, geralmente no período de 4 a 12 dias depois da aplicação das vacinas.

Entre 7 e 21 dias após a vacinação, apesar de não ser tão frequente, é possível o aparecimento de manchas vermelhas no corpo, conjuntivite (inflamação no olho) e dores nas juntas. Também podem ocorrer infecções respiratórias (otite, sinusite e faringite), convulsões e reações alérgicas a algum componente vacinal, porém são complicações raras. Encefalite (inflamação do sistema nervoso) pode ocorrer na frequência de 1 a cada 1.000.000 de doses, mas não está claro se isso se deve à vacinação.

Os vacinados podem ainda apresentar algum tipo de sangramento ou manchas arroxeadas na pele, semelhante ao sarampo e à rubéola, porém, com uma intensidade muito menor do que quando acontecem essas doenças. Quando, entretanto, comparamos as reações às vacinas com as complicações das doenças que elas protegem, o benefício da vacinação é muito maior. Se houver qualquer reação que cause muito incômodo na criança, após a aplicação das vacinas, você deverá telefonar para o número de telefone que está no cartão de agendamento e neste TCLE. Os médicos do estudo estarão sempre disponíveis para orientar você, inclusive se houver necessidade de atendimento em outra unidade de saúde. Após o primeiro atendimento nos serviços de saúde indicados pelo estudo, se forem necessários mais exames e internação em outro hospital, Bio-Manguinhos/Fiocruz providenciará a melhor assistência possível. Além disso, caso necessário, e com sua prévia autorização, será realizada fotografia do local da aplicação da vacina, em caso de reação local.

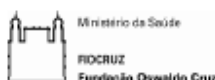
Além dos riscos descritos acima, outros riscos e/ou desconfortos não conhecidos, que envolvam a participação da sua criança no estudo poderão ocorrer. Os pesquisadores manterão você sempre atualizado quanto a essas informações, mesmo que isso possa afetar o seu desejo de que a criança continue participando.

BENEFÍCIOS

No estudo serão realizados exames laboratoriais para confirmar a proteção da criança contra sarampo e rubéola, além da caxumba e varicela. Esses testes não são realizados rotineiramente nos serviços de vacinação e serão específicos deste estudo ou do protocolo do estudo. Caso a criança não esteja protegida contra essas doenças, poderá ser oferecida ainda uma revacinação. Outro benefício é que, caso seja verificada alguma alteração durante o exame físico da criança, vocês serão encaminhados para um serviço de saúde de referência.

Será oferecida a vacina para meningite dos sorogrupos ACWY, sem prejuízo da avaliação dos desfechos de interesse. Esta vacina é recomendada pela Sociedade Brasileira de Imunizações, 1 dose, a partir de 1 ano de idade e não está disponível no calendário de imunização preconizado pelo Ministério da Saúde. Justifica-se a oferta desta vacina como benefício aos participantes do estudo, devido à 2ª causa mais frequente de meningite, ser de etiologia bacteriana. A meningite bacteriana é uma doença de rápida

Rubrica Pesquisador: _____	Rubrica Responsável Legal (RL1): _____
Se aplicável: Rubrica RL2: _____	Rubrica Testemunha Imparcial: _____



Termo de Consentimento Livre e Esclarecido
CONFIDENCIAL

evolução, altas taxas de complicação, sequelas e letalidade, principalmente em menores de 5 anos. O principal agente etiológico da meningite bacteriana é a Neisseria meningitidis, sorogrupos C, B e W.

CUSTOS / REEMBOLSOS

Você não terá nenhum custo com procedimentos e visitas que estejam relacionadas ao estudo, durante a participação da criança. Isso inclui vacinas, visitas médicas, exames laboratoriais e possíveis internações. Além disso, no dia de cada visita ao centro de pesquisa, será oferecido lanche e o reembolso do custo da passagem para vinda e retorno, utilizando transporte público. Poderemos ainda fornecer uma declaração de comparecimento referente ao horário de duração das visitas, caso seja necessário.

CONFIDENCIALIDADE

Uma vez que você, como responsável legal da criança, assine este termo, nós designaremos para a criança um número de identificação no estudo. Todas as informações que forem coletadas da mesma serão identificadas apenas por esse número, ou seja, ninguém de fora do centro de pesquisa saberá o nome da criança. Os tubos de coleta de sangue também serão identificados por códigos, ao invés do nome da criança.

Toda informação obtida em nossa pesquisa será mantida sob a responsabilidade dos investigadores. Entretanto, algumas pessoas ou instituições poderão rever seus dados, como os pesquisadores diretamente envolvidos no estudo, o Comitê de Ética em Pesquisa, e a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA).

É importante que você saiba que os resultados desta pesquisa gerarão relatórios e esses, como outros trabalhos secundários, poderão ser publicados em revistas especializadas e/ou encontros científicos, mas sempre sem a identificação das crianças participantes e seus responsáveis.

ARMAZENAMENTO DAS AMOSTRAS DE SANGUE

As amostras de sangue coletadas neste estudo serão utilizadas para os exames previstos no projeto de pesquisa e ficarão armazenadas sob a responsabilidade do Dr. Kleber Giovanni Luz por 10 anos, podendo este prazo ser prorrogado com a autorização do Comitê de Ética em Pesquisa (CEP). Após o fim desse projeto, estas amostras poderão permanecer armazenadas para uso em pesquisas futuras, se você assim autorizar.

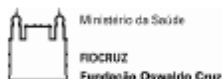
O pesquisador responsável assume o compromisso de submeter qualquer novo projeto de pesquisa ao CEP e à Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (CONEP), se necessário. Você poderá ser contatado para uma nova autorização de uso dessas amostras, a critério do CEP.

Após o período de armazenamento, as amostras serão destruídas conforme normas técnicas e respeitando a confidencialidade dos dados da sua criança.

Assinale a opção que corresponde a seu consentimento:

- Eu aceito que a minha criança participe deste estudo E CONCORDO em ter suas amostras armazenadas para uso em pesquisas futuras nas condições acima descritas. OU
- Eu aceito que a minha criança participe deste estudo, MAS NÃO CONCORDO em ter suas amostras armazenadas para uso em pesquisas futuras.

Rubrica Pesquisador: _____	Rubrica Responsável Legal (RL1): _____
Se aplicável: Rubrica RL2: _____	Rubrica Testemunha Imparcial: _____



Termo de Consentimento Livre e Esclarecido
CONFIDENCIAL

DECLARAÇÃO DE CONSENTIMENTO

Eu, _____

(Nome por extenso do responsável legal pelo participante – RL1)

(Se a guarda do participante é compartilhada, o segundo responsável legal deve preencher abaixo. Caso contrário, marcar “Não se aplica”).

E eu, _____

(Nome por extenso do segundo responsável legal pelo participante – RL2)

Não se aplica.

- Confirmando ter lido as informações (ou que me foram lidas) referentes ao estudo e que os procedimentos foram explicados a mim pela equipe durante o processo de consentimento.
- Confirmando que tive a oportunidade de fazer perguntas a respeito e que estou satisfeito com as respostas e explicações fornecidas.
- Compreendo que autorizo o acesso aos dados da minha criança às pessoas autorizadas, descritas neste termo.
- Sei o que acontecerá com as amostras de sangue e dados coletados da minha criança.
- Tive tempo e oportunidade para refletir sobre permitir que a minha criança participe deste estudo.
- Concordo que a minha criança participe deste estudo.

Assinatura do responsável legal (RL1):

_____ Data: ____/____/____

Assinatura do responsável legal (RL2):

_____ Data: ____/____/____

Não se aplica

Confirmando que sou independente do estudo, que participarei do processo do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido e que li as informações por escrito sobre o estudo.

*Nome por extenso da testemunha: _____

Assinatura da testemunha: _____

Data: ____/____/20____

*A testemunha é exigida apenas se o representante legal não puder ler.

Confirmando ter realizado o processo de consentimento de acordo com a legislação aplicável.





Nome por extenso: _____

Assinatura: _____






Data: ____/____/20____

Rubrica Pesquisador: _____ Rubrica Responsável Legal (RL1): _____
Se aplicável: Rubrica RL2: _____ Rubrica Testemunha Imparcial: _____

ANEXO 7: ANUÊNCIA DA ANVISA DA FASE I

 Ministério da Saúde		 Agência Nacional de Vigilância Sanitária www.anvisa.gov.br		Caixa Postal			
DE: GGMED ASSUNTO: Comunicado Especial 19/2015 - 0122734153				ENVIADA EM: 09/02/2015 18:38:23			
 Gerência Geral de Medicamentos - GGMed Gerência de Avaliação da Segurança e Eficácia - GESEF							
Nº 19/2015 Expediente do CE: 0122734153 Brasília, 09/02/2015							
Empresa: FUNDAÇÃO OSWALDO CRUZ Prezado(a) Senhor(a),							
Local de Realização do Estudo		Investigador		Expediente			
FIOCRUZ INST PESQ CLIN EVANDRO CHAGAS		JOSÉ CERBINO NETO		0610452145			
ESTUDO Protocolo Clínico: ASCLIN-002/2014 Processo: 25351439219201443 Expediente da Anuência: 0610452145 Título do Estudo: ESTUDO FASE I, DE SEGURANÇA E IMUNOGENICIDADE DE VACINA DUPLA VIRAL (MR) PARA SARAMPO E RUBÉOLA EM ADULTOS JOVENS. Assunto da Anuência: ENSAIOS CLÍNICOS ? Anuência em Processo de Pesquisa Clínica ? Produtos Biológicos							
DESCRIÇÃO DO ESTUDO Fase do Estudo: I Medicamento / Produto: VACINA CONTRA SARAMPO E RUBÉOLA Classe Terapêutica: VACINAS CID 10: B05 - Sarampo							
_____ ASSINADO DIGITALMENTE Coordenação de Pesquisas, Ensaios Clínicos e Medicamentos Novos COPEM							

ANEXO 8: ANUÊNCIA ANVISA DA FASE II/III

				Caixa Postal									
DE: COPEC ASSUNTO: Comunicado Especial. [OE] nº 0513473181				ENVIADA EM: 29/06/2018 17:01:17									
													
Ofício nº 0513473181/2018, COORDENAÇÃO DE PESQUISA CLÍNICA EM MEDICAMENTOS E PRODUTOS BIOLÓGICOS/ANVISA													
Brasília, 27/06/2018													
Ao(À) Senhor(a) Jorge Souza Mendonça FUNDAÇÃO OSWALDO CRUZ AVENIDA BRASIL, 4365 MANGUINHOS CEP 21045900. RIO DE JANEIRO/RJ													
Ref.: Processo: 25351.420662/2017-86													
Assunto: Comunicado Especial.													
Gerência Geral de Medicamentos - GGMed Gerência de Avaliação da Segurança e Eficácia – GESEF Coordenação de Pesquisa Clínica em Medicamentos e Produtos Biológicos - COPEC COMUNICADO ESPECIAL EM DOSSIÊ DE DESENVOLVIMENTO CLÍNICO DE MEDICAMENTO (DDCM)													
Nº 36/2018 Expediente do CE: 1556104/17-6													
Brasília, 27/06/2018													
Empresa solicitante do DDCM: FUNDAÇÃO OSWALDO CRUZ													
Prezado(a) Senhor(a), O Dossiê de Desenvolvimento Clínico de Medicamento (DDCM) foi analisado e aprovado por esta coordenação, podendo ser iniciado o desenvolvimento do medicamento experimental no Brasil, após as aprovações éticas pertinentes, de acordo com a norma que dispõe sobre o regulamento para a realização de ensaios clínicos com medicamentos no Brasil. O dossiê aprovado é composto pelos seguintes ensaios clínicos, com os respectivos produtos a serem importados, se necessário, para a adequada condução da pesquisa:													
<table border="1"> <thead> <tr> <th>Nº Processo</th> <th>Título do Ensaio Clínico</th> <th>Protocolo Clínico</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>25351.421763/2017-98</td> <td>ENSAIO CLÍNICO FASE II/III PARA AVALIAÇÃO DE IMUNOGENICIDADE, REATOGENICIDADE E SEGURANÇA DA VACINA SARAMPO, RUBÉOLA, PRODUZIDA POR BIOMANGUINHOS/FIOCRUZ (BIOMR), EM LACTENTES DE 11 MESES DE IDADE.</td> <td>ASCLIN 002/2017</td> </tr> </tbody> </table>								Nº Processo	Título do Ensaio Clínico	Protocolo Clínico	25351.421763/2017-98	ENSAIO CLÍNICO FASE II/III PARA AVALIAÇÃO DE IMUNOGENICIDADE, REATOGENICIDADE E SEGURANÇA DA VACINA SARAMPO, RUBÉOLA, PRODUZIDA POR BIOMANGUINHOS/FIOCRUZ (BIOMR), EM LACTENTES DE 11 MESES DE IDADE.	ASCLIN 002/2017
Nº Processo	Título do Ensaio Clínico	Protocolo Clínico											
25351.421763/2017-98	ENSAIO CLÍNICO FASE II/III PARA AVALIAÇÃO DE IMUNOGENICIDADE, REATOGENICIDADE E SEGURANÇA DA VACINA SARAMPO, RUBÉOLA, PRODUZIDA POR BIOMANGUINHOS/FIOCRUZ (BIOMR), EM LACTENTES DE 11 MESES DE IDADE.	ASCLIN 002/2017											
Produtos a serem importados													
<table border="1"> <thead> <tr> <th>Nome do produto</th> <th>Condições de armazenamento</th> <th>Prazo de Validade</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td colspan="3" style="text-align: center;"> DOSSIÊ DE DESENVOLVIMENTO CLÍNICO DE MEDICAMENTO (DDCM) </td> </tr> </tbody> </table>								Nome do produto	Condições de armazenamento	Prazo de Validade	DOSSIÊ DE DESENVOLVIMENTO CLÍNICO DE MEDICAMENTO (DDCM)		
Nome do produto	Condições de armazenamento	Prazo de Validade											
DOSSIÊ DE DESENVOLVIMENTO CLÍNICO DE MEDICAMENTO (DDCM)													
Processo : 25351.420662/2017-86 Expediente da Anuência : 1556104/17-6 Assunto da Anuência : 10754 - ENSAIOS CLÍNICOS - Anuência em processo do Dossiê de Desenvolvimento Clínico de Medicamento (DDCM) - Produtos Biológicos													
DESCRIÇÃO DO PRODUTO													
Insumo farmacêutico Ativo : VÍRUS VIVO ATENUADO DO SARAMPO, VÍRUS VIVO ATENUADO DA RUBÉOLA Tipo de Medicamento : Biológico A ANVISA poderá, a qualquer momento, solicitar outras informações que julgar necessárias para sua avaliação e monitoramento do ensaio clínico A ANVISA poderá, a qualquer momento, cancelar ou suspender o DDCM ou qualquer ensaio clínico vinculado, se julgar que as condições de aprovação não foram atendidas ou se houver relatos de segurança ou eficácia que afetem significativamente os participantes do ensaio clínico ou afetem a validade científica de dados obtidos, informando os motivos ao patrocinador.													
Agência Nacional de Vigilância Sanitária Setor de Indústria e Abastecimento (SIA) - Trecho 5, Área Especial 57 / Lote 200 CEP: 71205-050 - Brasília/DF Fone: 0800-642 9782 www.anvisa.gov.br Controle 0DB775EBB6374A69B7D4EE853E78E52C													