



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

Bases técnicas e científicas da conclusão da análise do registro do medicamento APROVADO

1. Sumário das características do medicamento

1.1. Nome do medicamento e apresentações comerciais registradas

A vacina dengue 1, 2, 3 e 4 (recombinante, atenuada), Dengvaxia[®], consiste em um pó liofilizado injetável, com diluente para suspensão injetável.

A vacina está disponível nas seguintes apresentações:

- Embalagem contendo 01 frasco-ampola com uma dose + 1 seringa com 0,5 mL de diluente;
- Embalagem contendo 10 frascos-ampola com uma dose + 10 seringas com 0,5 mL de diluente;
- Embalagem contendo 1 frasco-ampola com uma dose + 1 seringa com 0,5mL de diluente + 2 agulhas separadas;
- Embalagem contendo 10 frascos-ampola com uma dose + 10 seringas com 0,5mL de diluente + 20 agulhas separadas;
- Embalagem contendo 5 frascos-ampola com cinco doses + 5 frascos-ampola com 2,5mL de diluente.

Após a reconstituição, cada dose de 0,5 mL contém 4,5 – 6,0 log₁₀ DICC50 (dose infectante para 50% das culturas celulares) de vírus quimérico febre amarela – dengue sorotipo 1, 4,5 – 6,0 log₁₀ DICC50 de vírus quimérico febre amarela – dengue sorotipo 2, 4,5 – 6,0 log₁₀ DICC50 de vírus quimérico febre amarela – dengue sorotipo 3 e 4,5 – 6,0 log₁₀ DICC50 de vírus quimérico febre amarela – dengue sorotipo 4.

1.2. Informações gerais do medicamento

A Dengvaxia[®] - vacina dengue 1, 2, 3 e 4 (recombinante, atenuada) é uma vacina tetravalente de vírus dengue vivos e atenuados, contendo quatro vírus recombinantes que expressam os antígenos de superfície de cada sorotipo da dengue em uma estrutura viral da febre amarela (CYD). Cada monovalente do vírus CYD da dengue foi obtido separadamente através da tecnologia do ácido desoxirribonucleico (DNA) recombinante. Os vírus dengue CYD foram construídos através da substituição do gene que codifica as proteínas estruturais da pré-membrana (prM) e do envelope (E) do genoma do vírus da febre amarela 17D (YF-17D) atenuado pelos genes correspondentes dos 4 sorotipos do vírus da dengue selvagem: sorotipos 1, 2, 3 e 4. Os antígenos imunizantes são as proteínas prM e E do vírus da dengue sorotipos 1 a 4.

O vírus YF-17D e o vírus selvagem da dengue sorotipos 1-4 são membros do gênero *flavivirus* da família *Flaviviridae*. Embora seja recombinante, a estrutura dos vírions CYD e o seu mecanismo de replicação em células infectadas são os mesmos de outros flavivírus. Os quatro vírus CYD da dengue têm a mesma organização estrutural.



As partículas do flavivírus têm um diâmetro de aproximadamente 50 nm e contêm um genoma de RNA de fita única de sentido positivo. O genoma do RNA codifica as proteínas estruturais e não-estruturais. A extremidade 5' do genoma viral contém três proteínas estruturais: as proteínas do capsídeo (C), da pré-membrana (prM) e do envelope (E). A extremidade 3' do genoma viral contém sete proteínas não-estruturais (NE) que consistem de NS1, NS2A, NS2B, NS3, NS4A, NS4B e NS5. A proteína E é a principal proteína estrutural de superfície. Contém os determinantes antigênicos que definem a imunidade protetora (epítomos neutralizantes) e é essencial para a fusão da membrana e ligação a receptores celulares. A proteína prM é importante para a morfogênese das partículas virais.

Os vírus CYD da dengue foram construídos pela substituição da sequência que codifica as proteínas estruturais prM e E no genoma do vírus YF-17D pelas que codificam as sequências homólogas dos quatro sorotipos do vírus selvagem da dengue. Nenhuma outra sequência foi adicionada.

1.3. Indicações terapêuticas

A Dengvaxia[®] (vacina dengue 1, 2, 3 e 4 (recombinante e atenuada)) é indicada para a prevenção da dengue causada pelos sorotipos 1, 2, 3 e 4 do vírus da dengue em indivíduos dos 9 aos 45 anos de idade que moram em áreas endêmicas.

1.4. Modo de administração

O esquema de vacinação primária consiste de 3 injeções de uma dose reconstituída (0,5mL) a ser administrada em intervalos de 6 meses.

A Dengvaxia[®] não deve ser administrada em indivíduos menores de 9 anos de idade, uma vez que os dados clínicos disponíveis não são suficientes para concluir sobre o benefício/risco da vacinação nesta população.

A necessidade de dose de reforço após a imunização primária com a Dengvaxia[®] ainda não foi estabelecida.

O contato com desinfetantes deve ser evitado, uma vez que essas substâncias podem inativar os vírus da vacina.

A Dengvaxia[®] não deve ser misturada a nenhuma outra vacina ou produto farmacêutico injetável.

A vacina deve ser reconstituída pela transferência de todo o diluente fornecido para o frasco-ampola do pó liofilizado. O frasco-ampola é, então, delicadamente agitado com movimentos circulares. Após a dissolução completa, uma dose de 0,5mL da suspensão reconstituída deve ser retirada.

A suspensão deve ser inspecionada visualmente antes da administração.

Antes de cada injeção, a suspensão reconstituída deve ser novamente delicadamente agitada com movimentos circulares.

Um frasco-ampola multidose parcialmente utilizado deve ser desprezado imediatamente se:

- A retirada estéril da dose não for inteiramente garantida.

- Não foram usadas seringas e agulhas estéreis novas para a reconstituição e a retirada de cada uma das doses anteriores.



- Houver alguma suspeita de que o frasco-ampola usado parcialmente foi contaminado.

- Houver evidências visíveis de contaminação, como uma alteração de aspecto.

Após a reconstituição completa da vacina liofilizada utilizando o diluente fornecido, a administração é por via subcutânea (SC). O local de administração recomendado é a região do deltoide. Outros locais de administração podem ser recomendados de acordo com diretrizes nacionais.

Não administrar por injeção intravascular.

Qualquer produto não utilizado ou resíduo deve ser desprezado em conformidade com as regulamentações locais, preferencialmente por inativação térmica ou incineração.

1.5. Mecanismo de ação

A vacina age estimulando o sistema imune a produzir anticorpos neutralizantes principalmente contra as proteínas de superfície estruturais dos quatro sorotipos do vírus da dengue, com indução de memória imunológica, impedindo a infecção de células susceptíveis. A imunidade celular parece desempenhar papel importante na imunidade contra o vírus da dengue. No entanto, esse papel ainda não foi totalmente esclarecido no mecanismo de ação da vacina Dengvaxia[®].

2. Dados de produção e controle de qualidade

2.1. Caracterização do princípio ativo

A caracterização dos princípios ativos (vírus quiméricos - CYD) foi realizada pela avaliação da estabilidade genética (sequenciamento genômico), estabilidade fenotípica (tamanho de placa e neurovirulência), quantificação genômica viral, características do crescimento celular para o banco de células, concentração viral, propriedades físico-químicas, contaminantes e impurezas (DNA residual, proteína total, agentes adventícios). Todos os resultados obtidos cumpriram com as especificações estabelecidas.

A estabilidade genotípica foi avaliada *in vitro* e *in vivo* após inoculação em macacos usando a técnica do sequenciamento do genoma consenso. Os resultados de sequenciamento genético *in vitro* demonstraram que os vírus dengue são geneticamente estáveis, independentemente do sorotipo ou da fase de desenvolvimento de fabricação. Apenas pequenas substituições nucleotídicas foram observadas em passagens distantes. No geral, os resultados demonstraram que os vírus dengue são geneticamente estáveis nas passagens em células VERO.

Em relação aos estudos de tamanho de placa relacionados a estabilidade fenotípica, alguma pequena evolução no tamanho de placa foi observado durante passagens iniciais (até a passagem 7) do vírus dengue. Isto pode ter ocorrido em função da adaptação do vírus à célula VERO e pelo aparecimento de algumas mutações iniciais. Cada vírus dengue mostrou um perfil de tamanho de placa homogêneo, que permaneceu estável durante as passagens de produção e durante as diferentes fases de desenvolvimento do processo de fabricação.



Camundongos lactentes de 4 dias de idade foram utilizados como modelo para se avaliar possíveis mudanças no fenótipo dos vírus dengue em relação à neurovirulência. Os resultados demonstraram que todas as cepas dengue são menos virulentas quando comparadas à cepa vacinal da febre amarela (YF-17D).

Em relação à avaliação das impurezas (DNA residual, proteína total) e quantificação viral, os resultados encontrados foram adequados.

2.2. Processo de fabricação e controles em processo

O princípio ativo é fabricado em cultura de células VERO livre de soro a partir da inoculação do lote semente de trabalho do vírus dengue CYD em uma multiplicidade de infecção definida. Um lote do princípio ativo dengue CYD é obtido a partir de um único lote de cultura de células e infecção viral com um sorotipo, seguido de um processo de purificação. Após a cultura e amplificação, o vírus é coletado e clarificado, antes de ser submetido a uma cromatografia de troca iônica. A colheita é então concentrada/diafiltrada para atingir a concentração de vírus esperada antes de ser estabilizada, filtrada e envasada. O processo de fabricação do produto a granel consiste no descongelamento e mistura dos princípios ativos dos 4 sorotipos com a solução estabilizante. O produto a granel assim obtido é filtrado, envasado e liofilizado para dar origem ao produto biológico em sua embalagem primária.

A empresa apresentou os controles em processo realizados durante a fabricação dos lotes de princípio ativo e produto farmacêutico.

A empresa apresentou o relatório de validação do processo de fabricação. Os resultados encontrados foram satisfatórios, demonstrando que o processo de fabricação é reprodutível.

A empresa apresentou documentação adequada relacionada aos controles de etapas críticas do processo de fabricação do produto farmacêutico, incluindo os controles em processo realizados.

Com relação ao diluente, solução de cloreto de sódio, a empresa apresentou documentação adequada, contendo o controle das etapas críticas do processo de fabricação e a validação do processo de fabricação. Todos os resultados obtidos demonstraram que o processo de fabricação do diluente é robusto e reprodutível.

As impurezas relacionadas aos princípios ativos e ao processo de fabricação foram caracterizadas e, pela validação dos processos de remoção de impurezas, foi demonstrado que as etapas são eficientes no controle e/ou remoção de tais contaminantes.

2.3. Avaliação de agentes adventícios

A empresa apresentou documentação adequada relativa à avaliação de segurança de agentes adventícios virais e não-virais.

Os bancos celulares são testados para esterilidade, micoplasma, espiroplasma, micobactéria, vírus humanos e vírus símios. Os resultados de análise dos lotes de bancos de células mestre (MCB) e bancos de células de trabalho (WCB) foram satisfatórios.



A empresa apresentou a caracterização das impurezas do produto. A abordagem desta caracterização se baseou na avaliação das impurezas relacionadas ao processo (DNA residual e proteínas de célula hospedeira (HCP)) e impurezas relacionadas ao substrato celular.

Os excipientes utilizados para a formulação do produto biológico a granel não são de origem animal ou humana.

2.4. Controle de qualidade do princípio ativo e do produto acabado

Os testes de controle de qualidade realizados pela empresa foram considerados adequados e suficientes para garantir a qualidade dos princípios ativos e do produto terminado, visto que fazem parte do rol de metodologias que avaliam a esterilidade, identificação e concentração virais e teor de DNA VERO residual (princípio ativo) e esterilidade, concentração e identificação virais, estabilidade térmica, aspecto, umidade, dissolução, pH, osmolalidade e endotoxina (produto terminado). As metodologias de controle de qualidade do diluente também foram consideradas adequadas para demonstração da sua qualidade.

A empresa apresentou os procedimentos dos métodos não farmacopeicos, assim como a validação dos mesmos. Os resultados apresentados na validação foram considerados satisfatórios.

A empresa apresentou as justificativas para as especificações dos testes de controle de qualidade do princípio ativo e do produto terminado.

2.5. Estabilidade

A vacina Dengvaxia[®] deve ser armazenada em refrigerador (+2°C a +8°C) e não deve ser congelada. O produto deve ser armazenado na caixa para proteção da luz.

Os dados dos estudos de estabilidade acelerada e de longa duração fornecem suporte ao prazo de validade estabelecido para a vacina.

As seguintes condições de uso foram aprovadas:

"Apresentação monodose”:

Após preparo, Dengvaxia[®] deve ser utilizado imediatamente. No entanto, os estudos de estabilidade durante o uso demonstraram que o produto reconstituído pode ser mantido por até 6 horas entre +2°C e +8°C (ou seja, em refrigerador) e protegido da luz.

“Apresentação multidose:”

Após a reconstituição com o diluente fornecido, a Dengvaxia[®] deve ser usada assim que possível e descartada no fim da sessão de vacinação ou em até 6 horas, o que ocorrer primeiro. Durante este período, a vacina deve ser mantida entre +2°C e +8°C, ou seja, em refrigerador, e protegida da luz.

2.6. Locais de fabricação

Todos os locais envolvidos na fabricação da vacina Dengvaxia[®] possuíam Certificado de Boas Práticas de Fabricação, válido, emitido pela Anvisa no momento da concessão do registro.

Razão Social	Município	País
Sanofi Pasteur S.A.	Marcy L’Etoile	França



Sanofi Pasteur S.A.	Val de Reuil	França
Sanofi Winthrop Industrie	Le Trait	França

3. Relatório de experimentação terapêutica

3.1. Eficácia não-clínica e clínica

Programa não-clínico

A avaliação da segurança não-clínica da vacina dengue CYD incluiu 1) toxicidade geral e local, 2) biodistribuição, persistência e propagação, 3) viscerotropismo, neurotropismo e neurovirulência e 4) toxicidade reprodutiva e ao desenvolvimento (DART). A estratégia de teste e o desenho dos estudos consideraram as características tanto da vacina atenuada como dos vírus parentais (ou seja, febre amarela e dengue selvagens).

Os estudos de farmacologia consideraram cinco objetivos principais:

- 1) Avaliação da capacidade da vacina dengue CYD de gerar uma resposta imunológica neutralizante contra os vírus selvagens da dengue. Além disso, a avaliação da atenuação da vacina também fez parte desse objetivo;
- 2) Avaliação da capacidade da vacina dengue CYD de proteger contra a infecção pelo vírus selvagem da dengue;
- 3) Avaliação da capacidade da vacina dengue CYD de induzir respostas imunológicas neutralizantes contra uma ampla variedade de isolados clínicos e genótipos para cada sorotipo do vírus da dengue;
- 4) Avaliação das interferências entre os sorotipos da vacina; e
- 5) Avaliação da sensibilização potencial a infecções mais graves (viremia) devido à soroconversão incompleta após a vacinação.

Um sexto objetivo foi considerado após a conclusão do estudo clínico de eficácia de Fase IIb na Tailândia, para investigar melhor quais fatores poderiam ter influenciado a resposta imune induzida pela vacina e sua eficácia no estudo.

Os dados não clínicos demonstraram que a imunização com administrações subcutâneas repetidas da vacina dengue CYD, na dose de aproximadamente $5 \log_{10}$ DICCC50 por sorotipo, induziu títulos de anticorpos neutralizantes contra todos os quatro sorotipos do vírus da dengue e não evidenciou questões de segurança. Nenhum estudo de mutagenicidade ou carcinogenicidade foi conduzido com a vacina CYD, uma vez que os componentes da vacina não foram considerados como de potencial genotóxico. Em suma, os dados não clínicos não revelaram riscos particulares para humanos com base em um estudo de toxicidade de doses repetidas e tolerância local, um estudo de distribuição e propagação, um estudo de neurovirulência e um programa de toxicologia ao desenvolvimento e reprodutiva.

Programa clínico



O programa clínico da vacina Dengvaxia[®] foi bastante extenso e consistiu de 25 estudos clínicos de fases I, II e III, envolvendo a avaliação da imunogenicidade e segurança em populações não-endêmicas e endêmicas, assim como avaliação de eficácia em populações endêmicas tanto da Ásia Pacífico quanto da América Latina, incluindo o Brasil. Não foi objeto de estudo a administração concomitante de vacinas na população-alvo da solicitação. Também não foram conduzidos estudos em indivíduos adultos acima de 45 anos habitantes de áreas endêmicas.

Com relação aos ensaios imunológicos e de detecção de material genético do vírus para avaliação de viremia, foram utilizados ensaios recomendados e apropriados para cada avaliação e apresentadas as respectivas validações metodológicas.

Os estudos conduzidos com a vacina de acordo com a fase de desenvolvimento clínico podem ser verificados na Tabela 1, abaixo:

Tabela 1. Estudos conduzidos com a vacina CYD de acordo com a fase de desenvolvimento.

Fase clínica	Região endêmica	Região não endêmica
Fase 1	CYD05	CYD01, CYD02, CYD04, CYD06
Fase 2	CYD13, CYD22, CYD24, CYD28, CYD30, CYD47, CYD08	CYD10, CYD11, CYD12, CYD51
- Fase 2b	CYD23/CYD57	
Fase 3	CYD32, CYD29, CYD33	CYD17
Fase 3 de eficácia	CYD14, CYD15	

- Avaliação da imunogenicidade

A imunogenicidade foi avaliada em adultos não-imunes a flavivírus e também em diferentes grupos etários com diferentes históricos de infecção por flavivírus. Houve variação da resposta imunológica entre as populações estudadas devido a cofatores como idade, soropositividade no período basal e região geográfica. De acordo com os resultados, a resposta à vacina foi melhor em áreas endêmicas quando comparada a áreas não-endêmicas e em indivíduos mais velhos, o que aumenta a probabilidade de soropositividade prévia.

No estudo CYD23 (fase IIb), a imunogenicidade foi analisada pela medição dos anticorpos neutralizantes da dengue. De acordo com os resultados, foram observados aumentos de GMT (média geométrica dos títulos) após a primeira e a segunda doses. Com exceção do sorotipo 3, a terceira dose não foi associada a maiores aumentos da GMT. Um ano após a terceira injeção da vacina dengue CYD, as GMTs para cada sorotipo diminuíram em comparação com o período pós-injeção 3, mas permaneceram 2 a 4 vezes mais altas em comparação à avaliação basal. Resumindo, a vacina induziu uma resposta imune equilibrada contra cada sorotipo, sendo que os níveis de anticorpos neutralizantes um ano após a terceira dose permaneceram acima dos níveis basais para todos os sorotipos. As taxas de soropositividade contra cada sorotipo aumentaram após a primeira e a segunda doses da vacina CYD e foram > 90%, 28 dias após a segunda dose. Após a terceira dose, > 92% dos indivíduos eram soropositivos para cada sorotipo e 91,5%



dos indivíduos eram soropositivos contra os quatro sorotipos. Um ano depois da terceira dose da vacina, as taxas de soropositividade continuaram > 85% contra cada sorotipo.

Para os estudos de fase III de eficácia, um resumo das GMTs para cada sorotipo é apresentado nas Tabelas 2 (CYD14) e 3 (CYD15), após as doses 2 e 3 e um ano após a terceira dose, para os indivíduos incluídos no subconjunto de análise de imunogenicidade (FASI). Um ano após a dose 3, houve redução das GMTs para todos os sorotipos, mas elas permaneceram mais elevadas que no momento da inclusão.

Tabela 2. GMTs de anticorpos neutralizantes contra cada sorotipo – CYD14.

Componente (PRNT-[1/dil])	Ponto no tempo	Grupo Vacina			Grupo Controle		
		M	GMT	(95% CI)	M	GMT	(95% CI)
Sorotipo 1	Pré-inj 1 (V01)	1309	38,3	(33,8; 43,5)	655	42,1	(35,0; 50,6)
	Pós-inj 2 (V04)	1317	153	(137; 170)	654	46,1	(38,2; 55,7)
	Pós-inj 3 (V06)	1316	166	(150; 183)	657	46,6	(38,7; 56,1)
	1-ano pós-inj 3 (V07)	1289	105	(92,8; 119)	632	57,3	(46,9; 70,0)
Sorotipo 2	Pré-inj 1 (V01)	1313	55,3	(48,7; 62,9)	654	62,1	(51,7; 74,7)
	Pós-inj 2 (V04)	1316	360	(329; 394)	655	69,5	(57,7; 83,6)
	Pós-inj 3 (V06)	1314	355	(327; 386)	657	68,5	(57,1; 82,2)
	1-ano pós-inj 3 (V07)	1297	194	(175; 214)	638	78,4	(65,1; 94,4)
Sorotipo 3	Pré-inj 1 (V01)	1307	40,1	(35,6; 45,1)	650	40,7	(34,5; 48,0)
	Pós-inj 2 (V04)	1313	203	(184; 223)	656	40,8	(34,6; 48,1)
	Pós-inj 3 (V06)	1314	207	(184; 226)	657	42,5	(36,2; 49,9)
	1-ano pós-inj 3 (V07)	1297	186	(168; 206)	637	62,4	(51,9; 74,9)
Sorotipo 4	Pré-inj 1 (V01)	1313	25,3	(22,9; 28,0)	653	26,2	(22,6; 30,3)
	Pós-inj 2 (V04)	1318	151	(139; 163)	655	24,4	(21,3; 28,1)
	Pós-inj 3 (V06)	1315	151	(141; 162)	657	26,0	(22,6; 29,8)
	1-ano pós-inj 3 (V07)	1292	85,5	(78,5; 93,0)	619	26,2	(22,5; 30,5)

Tabela 3. GMTs de anticorpos neutralizantes contra cada sorotipo – CYD15.



Componente (PRNT-[I/dil])	Ponto no tempo	Grupo Vacina			Grupo Controle		
		M	GMT	(95% CI)	M	GMT	(95% CI)
Sorotipo 1	Pré-inj 1 (V01)	1297	128	(112; 145)	641	119	(98,7; 142)
	Pós-inj 2 (V04)	1296	458	(406; 517)	638	128	(106; 154)
	Pós-inj 3 (V06)	1291	395	(353; 441)	640	121	(101; 145)
	1-ano pós-inj 3 (V07)	1260	265	(234; 301)	628	146	(121; 176)
Sorotipo 2	Pré-inj 1 (V01)	1299	138	(123; 156)	640	115	(97,2; 136)
	Pós-inj 2 (V04)	1297	622	(566; 684)	639	124	(104; 148)
	Pós-inj 3 (V06)	1291	574	(528; 624)	640	129	(109; 152)
	1-ano pós-inj 3 (V07)	1263	371	(336; 409)	628	145	(122; 172)
Sorotipo 3	Pré-inj 1 (V01)	1300	121	(108; 136)	639	114	(95,9; 136)
	Pós-inj 2 (V04)	1297	556	(506; 610)	639	117	(98,3; 139)
	Pós-inj 3 (V06)	1291	508	(465; 555)	640	124	(105; 147)
	1-ano pós-inj 3 (V07)	1264	292	(262; 324)	628	137	(114; 165)
Sorotipo 4	Pré-inj 1 (V01)	1297	43,6	(39,6; 48,0)	640	39,0	(33,9; 44,7)
	Pós-inj 2 (V04)	1295	261	(242; 281)	637	40,9	(35,5; 47,0)
	Pós-inj 3 (V06)	1291	241	(226; 258)	640	44,3	(38,6; 50,8)
	1-ano pós-inj 3 (V07)	1264	174	(161; 188)	624	51,5	(44,3; 59,8)

A determinação do uso de 3 doses da vacina foi baseada nos resultados de imunogenicidade obtidos nos estudos de fases I e II, os quais demonstraram que uma terceira dose era necessária para induzir respostas mais robustas e balanceadas contra os 4 sorotipos da dengue, principalmente em crianças e em indivíduos soronegativos. Pelos resultados dos estudos CYD04, CYD05 e CYD06, verificou-se um aumento progressivo nas GMTs e taxas de soropositividade após cada dose em todas as faixas etárias avaliadas, nas diferentes regiões e em indivíduos com diferentes status de infecção prévia por flavivírus. Após as 3 doses, as taxas de soropositividade contra os quatro sorotipos foi de 39,1% (CYD04, adultos não-ímmunes a flavivírus), 60,3% (CYD06, adultos, adolescentes e crianças não-ímmunes a flavivírus) e 85,0% (CYD05, adultos, adolescentes e crianças ímmunes a flavivírus). Uma resposta predominante ao sorotipo 4 foi



observada após a primeira dose da vacina nesses três estudos e no CYD12. No entanto, após a terceira dose, houve aumento das GMTs para os demais sorotipos, sendo que as crianças são as maiores beneficiárias da terceira dose, para alcançarem uma resposta imune ampla contra os quatro sorotipos. Além disso, o benefício de uma terceira dose foi mais acentuado para indivíduos não-imunes. O esquema de três doses com intervalo de 6 meses entre elas foi escolhido por ter estimulado resposta ótima, quando comparado a um esquema reduzido e por representar um esquema mais viável do que um com intervalo maior.

A persistência da resposta imune induzida por 3 doses da vacina administradas com intervalos de 6 meses foi avaliada nos estudos clínicos com seguimento de longo prazo: CYD14, CYD15, CYD22, CYD23 e CYD28. Uma redução esperada no nível de anticorpos circulantes (GMTs) contra todos os quatro sorotipos foi observada 1 ano após a terceira injeção em todos estudos. No entanto, estas GMTs permaneceram várias vezes maiores do que os valores iniciais. Após 3 e 5 anos de acompanhamento, ainda houve queda das GMTs, mas manutenção da soropositividade e de níveis de GMTs acima do nível basal.

Foram conduzidos dois estudos que incluíram a população brasileira: CYD15 e CYD30. O estudo CYD30 foi um estudo de fase II, randomizado, placebo-controlado, que incluiu 150 indivíduos de 9 a 16 anos de idade. A randomização foi na razão 2:1. Os principais objetivos foram o de descrever a resposta imune humoral e a segurança após a administração da vacina. A taxa de soropositividade pré-vacinação variou de 47,5% (sorotipo 4) a 65,7% (sorotipo 2). Após a administração da 3ª dose, a taxa de soropositividade variou de 96,6% (sorotipo 1) a 100% (sorotipos 3 e 4) no grupo de vacinados, enquanto que no grupo controle ela variou de 69,6% (sorotipo 1) a 76,1% (sorotipo 2). No geral, foi observado um aumento na taxa de soropositividade para todos os 4 sorotipos do vírus da dengue após a administração das 3 doses da vacina. Não foram observadas alterações acentuadas nas taxas de soropositividade após qualquer injeção no grupo controle. As GMTs para todos os 4 sorotipos também foram várias vezes superiores aos valores basais após 3 doses da vacina. Os aumentos foram maiores após a primeira e segunda doses. GMTs mais elevadas para todos os sorotipos foram detectadas nos indivíduos imunes a flavivírus em comparação com indivíduos não-imunes no período basal.

- Avaliação de eficácia

Foram conduzidos três estudos com desfechos de eficácia: um de fase IIb (CYD23) e dois de fase III (CYD 14 e CYD15).

O estudo CYD23 foi um estudo de eficácia e segurança da vacina dengue em crianças saudáveis de 4 a 11 anos de idade, realizado na Tailândia. Trata-se de um estudo de prova de conceito de fase IIb, randomizado, cego para o observador, controlado e unicêntrico. Foram incluídos 4.002 indivíduos de 4 a 11 anos de idade, os quais foram randomizados para dois grupos na razão 2:1: grupo vacina CYD: 2.668 indivíduos divididos em duas coortes (100 na coorte 1 e 2.568 na coorte 2), que receberam 3 doses da vacina CYD nos tempos 0, 6 e 12 meses; e grupo controle: 1.334 que receberam uma dose da vacina raiva e 2 injeções de placebo (coorte 1 com 50 indivíduos) ou três doses de placebo (coorte 2 com 1.284 indivíduos). O estudo foi desenhado para ter duas coortes, pois a primeira seria para verificar a segurança



da vacina até 14 dias após a primeira dose antes de se incluir o restante dos indivíduos. Além disso, o estudo também teve duas fases: uma fase ativa e uma fase hospitalar. A detecção ativa dos casos de dengue (fase ativa) teve início a partir da primeira dose da vacina até que todos os indivíduos tivessem sido acompanhados por pelo menos 13 meses após a terceira dose, sob a condição de que pelo menos 27 casos de dengue virologicamente confirmada (DVC) fossem detectados e incluídos no conjunto de análise de eficácia por protocolo (PPSE). Após esse período, a detecção de casos de dengue com hospitalização até 5 anos após a 3ª dose da vacina, de casos fatais e de eventos adversos graves seria realizada por outro estudo (CYD57). O objetivo primário foi avaliar a eficácia da vacina dengue após 3 doses para a prevenção de casos sintomáticos de DVC, independente da severidade, devido a qualquer um dos quatro sorotipos, em crianças de 4 a 11 anos de idade no momento da inclusão. Caso sintomático de DVC foi definido como: doença febril aguda com febre com duração de pelo menos um dia (temperatura $\geq 37,5^{\circ}\text{C}$ medida pelo menos duas vezes em um intervalo de, pelo menos, 4 horas) e virologicamente confirmada por meio de teste de RT-PCR ou teste de antígeno (Ag) por ensaio ELISA e ocorrência > 28 dias após a terceira dose. Os objetivos secundários de eficácia foram: i) avaliar a eficácia de 3 doses da vacina dengue na: prevenção de casos graves de DVC devidos a qualquer um dos quatro sorotipos e na prevenção de casos sintomáticos de dengue, tanto virologicamente confirmados (VC) quanto prováveis, com base nos critérios sorológicos, devidos a qualquer um dos quatro sorotipos; ii) avaliar a eficácia da vacina dengue depois de pelo menos duas doses em crianças na prevenção de casos de dengue sintomáticos e VC devidos a qualquer um dos quatro sorotipos, na prevenção de casos de dengue VC grave devidos a qualquer um dos quatro sorotipos e na prevenção de casos sintomáticos de dengue, tanto VC quanto prováveis com base nos critérios sorológicos, devidos a qualquer um dos quatro sorotipos. Com relação aos objetivos de eficácia secundários, os casos de dengue foram levados em consideração se ocorressem com mais de 28 dias após a vacinação; iii) avaliar a relação entre o nível de anticorpos neutralizantes pós-dose 3 e a ocorrência subsequente de casos de dengue sintomáticos. O objetivo de segurança foi avaliar a ocorrência de eventos adversos graves (EAG) em todos os sujeitos no decorrer do estudo. O objetivo de imunogenicidade (nos primeiros 300 indivíduos incluídos no hospital de referência) foi descrever a resposta imune humoral a cada sorotipo da dengue antes e depois de cada dose da vacina em um subgrupo de crianças. O objetivo de reatogenicidade (em 1050 sujeitos) foi avaliar a reatogenicidade da vacina dengue em termos de reatogenicidade no local de injeção e sistêmica após cada dose em um subgrupo de crianças. O objetivo de viremia da vacina (nos 100 primeiros sujeitos) foi detectar a viremia da vacina 8 e 15 dias após a primeira e segunda doses em um subgrupo de crianças. Um total de 4.014 indivíduos foi triado, dos quais 4.002 foram admitidos e randomizados (2.669 sujeitos no grupo da dengue e 1.333 sujeitos no grupo de controle); 150 foram admitidos e randomizados na coorte 1 (100 sujeitos no grupo da dengue e 50 sujeitos no grupo de controle) e 3.852 sujeitos na coorte 2 (2.569 sujeitos no grupo da dengue e 1.283 sujeitos no grupo de controle). Aproximadamente 96% dos indivíduos foram incluídos no FASE (conjunto de análise de eficácia completo) e aproximadamente 92% dos sujeitos foram incluídos no PPSE (conjunto de análise de eficácia por protocolo). A eficácia contra casos de DVC após 3 doses da vacina CYD no PPSE foi de 30,2% (IC 95%: -13,4; 56,6), sendo que um total de 138 casos de DVC foi relatado durante o estudo: 76 no grupo vacina e 62 no grupo controle,



ficando bem abaixo do esperado e sem atingir significância estatística. Cinco casos de dengue grave foram identificados durante a fase ativa, sem aumento dos sinais clássicos de dengue, como sangramento, extravasamento de plasma ou trombocitopenia nos vacinados comparados aos controles. Concluindo, esses resultados não mostraram aumento de dengue grave VC em vacinados em comparação aos controles. Com relação à incidência de DVC de acordo com o sorotipo, pelos valores de risco relativo obtidos com o uso da vacina em comparação ao placebo, a vacina apresentou efeito protetor contra os sorotipos 1, 3 e 4. A partir de 28 dias após a primeira dose e até o término da fase ativa, a incidência de DVC devido ao sorotipo 2 foi semelhante entre os grupos de tratamento. Para os outros sorotipos, a incidência de casos de DVC foi menor nos vacinados do que nos controles. As respectivas VEs (eficácias da vacina) foram de 61,2% contra o sorotipo 1, 81,9% contra o sorotipo 3 e 90,0% contra o sorotipo 4. O risco de hospitalização por DVC foi menor no grupo de vacinados tanto durante o calendário vacinal quanto no ano após a terceira dose. Não houve diferenças entre os vacinados e os controles com relação à taxa de hospitalização ou duração da febre, síndrome clínica ou hospitalização. Isso demonstra que os casos de infecção por dengue nos vacinados não foram clinicamente mais graves do que os observados nos sujeitos do grupo controle. Não houve evidência de intensificação da doença nos vacinados infectados por dengue. Como conclusão do CYD23, a VE geral após 3 doses da vacina dengue CYD contra qualquer sorotipo foi baixa (30,2%; IC 95% -13,4; 56,6). Na análise *post-hoc*, a VE após pelo menos uma injeção contra o sorotipo 1, sorotipo 3 e sorotipo 4 foi de, respectivamente, 61,2%, 81,9% e 90,9%, mas foi baixa ou ausente contra o sorotipo 2 (3,5%), o que resultou na falta generalizada de eficácia observada neste estudo. A vacina dengue CYD não provocou sinais de intensificação da doença depois de 2 anos de acompanhamento, mesmo na presença de uma resposta imune não protetora contra o sorotipo 2 circulante.

Com relação aos estudos de eficácia de fase III, CYD14 e CYD15, ambos foram multicêntricos, randomizados, cegos para o observador e controlados por placebo, que avaliaram a eficácia e segurança da vacina tetravalente da dengue em crianças saudáveis, sendo que aquelas com idades entre 2 e 14 anos residentes da Ásia foram avaliadas no CYD14, enquanto crianças de 9 a 16 anos residentes da América Latina foram avaliadas no CYD15. O CYD14 foi realizado na Indonésia, Malásia, Tailândia, Filipinas e Vietnã e o CYD15 no Brasil, Colômbia, Honduras, México e Porto Rico. Cada estudo individual tinha poder suficiente para demonstrar a eficácia significativa da vacina CYD na prevenção da ocorrência de DVC, devido a qualquer sorotipo após 3 doses da vacina. Os estudos não foram planejados para terem poder suficiente, por si sós, para demonstrar eficácia contra cada um dos sorotipos. Os estudos CYD14 e CYD15 também foram divididos em duas fases, uma ativa e outra hospitalar, em termos de estratégias de detecção das infecções por dengue.

Os participantes incluídos foram randomizados na razão 2:1 para receber 3 doses nos tempos 0, 6 e 12 meses de vacina CYD ou de placebo. Em ambos os estudos, um subconjunto de 2.000 indivíduos (1.333 no grupo vacina e 667 no grupo controle) foi avaliado quanto à reatogenicidade e imunogenicidade. A eficácia da vacina foi avaliada na população por protocolo (PPSE) após o término da fase ativa e confirmada na população completa de análise de eficácia modificada (mFASE). O objetivo primário foi avaliar a eficácia da vacina dengue CYD depois de 3 doses em 0, 6 e 12 meses na prevenção de casos de



dengue sintomáticos e virologicamente confirmados, independentemente da intensidade, devido a qualquer um dos quatro sorotipos. O desfecho primário foi avaliado pelos casos de DVC ocorridos com mais de 28 dias após a terceira dose da vacina (fase ativa). Um caso de DVC foi definido como doença febril aguda com temperatura $\geq 38^{\circ}\text{C}$ em pelo menos 2 dias consecutivos e virologicamente confirmado por RT-PCR ou ELISA. Os objetivos secundários de eficácia (fase ativa) foram: i) descrever a eficácia da vacina CYD na prevenção de casos de dengue sintomáticos e virologicamente confirmados, após a terceira dose e até o final da fase ativa, devidos a pelo menos 3 sorotipos e a cada um dos 4 sorotipos; ii) descrever a eficácia da vacina CYD na prevenção de casos de dengue sintomáticos e VC após pelo menos 1 dose, devidos a qualquer um dos 4 sorotipos, a pelo menos 3 sorotipos e a cada um dos 4 sorotipos; iii) descrever a eficácia da vacina dengue CYD na prevenção de casos de dengue sintomáticos e VC após 2 doses, devidos a qualquer um dos 4 sorotipos, a pelo menos 3 sorotipos e a cada um dos 4 sorotipos. Também foi avaliada a capacidade da vacina em prevenir casos graves de DVC e de hospitalização por DVC, devidos a qualquer sorotipo e a cada um dos 4 sorotipos, a partir de 28 dias após a 3ª dose. O objetivo de segurança foi descrever a ocorrência de EAGs (eventos adversos graves), incluindo eventos adversos graves de interesse especial (EAIEs) em todos os indivíduos durante o estudo. O objetivo de imunogenicidade foi descrever a resposta de anticorpos para cada sorotipo da dengue depois da dose 2, depois da dose 3, e 1, 2, 3, 4 e 5 anos depois da dose 3, por medição do nível de anticorpos neutralizantes. Os objetivos secundários (fase hospitalar) foram descrever os casos de DVC com hospitalização. Também foi realizada a investigação de correlatos de proteção (relação entre anticorpos neutralizantes e eficácia da vacina).

Mais de 95% dos indivíduos que participaram dos estudos de eficácia receberam as 3 doses da vacina, completando a fase ativa. Considerando toda a população incluída em ambos os estudos, a VE (casos de DVC ocorridos com mais de 28 dias após a terceira dose da vacina) foi de 59,2% (52,3-62,0). Os resultados obtidos representam redução global de 56,5% e 60,8% nos casos de VCD causada por qualquer sorotipo durante o período PD3 (pós-dose 3) no CYD14 e no CYD15, respectivamente. Considerando a população acima de 9 anos de idade, pleiteada como alvo na indicação terapêutica da vacina, a eficácia foi de 65,6% (60,7; 69,9 - FASE), considerando ambos os estudos. A VE foi demonstrada para todos os 4 sorotipos no CYD14 e no CYD15 após, no mínimo, uma dose. Considerando-se a soma dos dois estudos, a estimativa da VE contra cada sorotipo foi de 54,7% (40,9; 64,9) para o sorotipo 1; 43,0% (29,4; 53,9) para o sorotipo 2; 71,6% (63,0; 78,3) para o sorotipo 3 e 76,9% (69,5; 82,6) para o sorotipo 4.

Nos dois estudos, considerando toda a população incluída, a vacinação demonstrou resultar em redução clinicamente importante da doença grave, inclusive da DHF (febre hemorrágica da dengue) causada pela dengue. Somando-se ambos os estudos, a VE para DVC clinicamente grave e para DHF de qualquer grau foi de 79,1% e 85,0%, respectivamente. A VE para prevenção da hospitalização por dengue foi de 72,7% durante toda a fase ativa quando os dois estudos de eficácia foram agrupados. Considerando-se a população acima de 9 anos de idade de ambos os estudos, a eficácia da vacina para DHF foi de 93,2% (77,3; 98,0) e para casos com hospitalização foi de 80,8% (70,1; 87,7).

Foi realizada análise da VE de acordo com o status sorológico na inclusão. Dessa forma, a VE em indivíduos soronegativos somente pôde ser demonstrada quando da soma dos dados dos estudos CYD14 e



CYD15. Tanto o estudo CYD14 quanto o CYD15 avaliaram a imunogenicidade em um subconjunto de 2.000 indivíduos em cada estudo. Com isso, somente nesse subconjunto que foi feita avaliação de soropositividade prévia à dengue. Dessa forma, a avaliação de eficácia em soronegativos no momento da inclusão se resume a esse subconjunto reduzido de indivíduos e é, portanto, meramente descritiva, servindo para ilustrar tendências de eficácia que deveriam ser mais bem investigadas. Pelo verificado, a vacina apresentou eficácia nos indivíduos previamente soropositivos, mas não apresentou eficácia estatisticamente significativa para os indivíduos previamente soronegativos, permanecendo inconclusiva a eficácia da vacina nesse subgrupo, quando os estudos são considerados individualmente. Ao agrupar os resultados e ao se considerar a faixa etária a partir de 9 anos de idade, a VE nesse subgrupo foi de 52,5% (5,9; 76,1). Dessa forma, apesar da eficácia ter sido baixa em indivíduos soronegativos, ela não pode ser desprezada. Foram observados níveis variados de eficácia em cada país, refletindo as variações nas taxas de soropositividade em cada local e a diferença de circulação dos sorotipos em todos os países incluídos nos estudos de eficácia de Fase 3: no CYD14, as estimativas da VE variaram de 51,1% a 79,0% e, no CYD15, a VE variou de 31,3% a 77,7%.

- Determinação dos limites de idade para vacinação

Embora a eficácia da vacina CYD não tenha sido avaliada em adultos, os dados dos estudos realizados na Ásia (CYD22, CYD47) sugerem que os adultos têm um alto nível de GMTs e respondem bem ao esquema vacinal utilizado nos estudos de eficácia. De fato, os níveis de anticorpos pós-dose 3 foram geralmente mais elevados do que os observados nos estudos CYD14 e CYD15, nos quais a eficácia foi demonstrada. Dessa forma, considerando a ausência de um correlato de proteção, que o título pós-dose 3 (PD3) está relacionado ao título de anticorpos pré-vacinação e que este está relacionado à idade, a empresa propôs a realização de uma “ponte” (bridging) de dados de imunogenicidade dos estudos de eficácia a dados de imunogenicidade em populações em que não há dados de eficácia disponíveis, para permitir a extrapolação da eficácia da vacina observada em crianças e adolescentes para os adultos residentes de áreas endêmicas. Para fundamentar essa extrapolação, foram usados os dados de imunogenicidade obtidos dos estudos de suporte CYD22 e CYD47 conduzidos em regiões endêmicas na população adulta. Os resultados de imunogenicidade foram comparados aos obtidos nos dois estudos de eficácia pivotais (CYD14 e CYD15). Dessa forma, apesar de a eficácia não ter sido avaliada em adultos, os dados dos estudos conduzidos em adultos em regiões endêmicas (CYD22 e CYD47) sugerem que as GMTs na avaliação inicial e PD3 contra cada sorotipo em adultos são, em geral, maiores do que as observadas nas populações do CYD14 e do CYD15 em que a eficácia foi demonstrada. Dado que os dois estudos de eficácia pivotais demonstraram uma associação entre os níveis de títulos PD3 e a probabilidade da doença, é razoável esperar um nível semelhante ou maior de proteção após a vacinação com a vacina dengue CYD em adultos de regiões endêmicas em comparação à VE observada nos estudos CYD14 e CYD15. Além disso, a VE em adultos será avaliada ainda em estudos de efetividade pós-licenciamento. O racional apresentado pela empresa foi aceito, mas não pôde ser aplicado aos indivíduos acima de 45 anos habitantes de países endêmicos em desenvolvimento, uma vez que estes não foram avaliados em estudos de imunogenicidade e segurança. Somente o estudo CYD17 incluiu indivíduos de



45 a 60 anos de idade, mas residentes da Austrália, país desenvolvido não-endêmico. Apesar de o perfil de segurança e imunogenicidade ser semelhante em indivíduos com idade de 46 a 60 anos, em comparação com a população geral do estudo CYD17, a preocupação com relação a esses pacientes se dá devido às comorbidades que podem ser diferentes entre as populações de países desenvolvidos e em desenvolvimento, na faixa etária em questão, as quais podem interferir na resposta imune e principalmente na segurança da vacina. Dessa forma, na ausência de dados específicos na população de 46 a 60 anos de idade de países endêmicos em desenvolvimento, foi aprovada a faixa etária de uso da vacina dos 9 aos 45 anos de idade. Com relação à determinação da idade mínima para vacinação, apesar de o estudo CYD14 ter avaliado a eficácia da vacina em indivíduos a partir de 2 anos de idade, a idade mínima para recomendação da vacinação foi estipulada em 9 anos pela empresa. De acordo com as análises de segurança, há uma diminuição do risco de aumento de casos de dengue grave/hospitalar a partir de 6 anos de idade. Independentemente do grupo etário, a VE na prevenção da ocorrência de casos de VCD devido a qualquer sorotipo foi observada no CYD14 durante a Fase Ativa, com estimativas de VE variando de 33,7% (em indivíduos de 2 a 5 anos de idade) a 67,8% (em indivíduos de 9 a 14 anos de idade). Apesar de a eficácia no grupo de 6-14 anos ser semelhante àquela de 9-14 anos, o que levou à determinação da idade mínima de 9 anos foram os dados de segurança em longo prazo. O RR de casos de DVC com hospitalização entre as faixas etárias 6-14, 8-14 e 9-14 anos foi semelhante, não fornecendo um ponto de corte preciso. Considerando que o estudo CYD15 incluiu crianças a partir de 9 anos de idade e que não foi observado excesso de casos de DVC grave/com hospitalização nesse estudo, a idade de corte foi determinada em 9 anos de idade.

- Conclusões sobre a eficácia da vacina

A vacina foi capaz de induzir tanto a imunidade humoral, a qual foi determinada e quantificada em anticorpos neutralizantes, quanto a imunidade mediada por células, a qual ainda está em estudo para determinar o seu papel na proteção contra a dengue. O enfoque durante todo o desenvolvimento clínico foi na medição de anticorpos neutralizantes. Os estudos que avaliaram a imunogenicidade da vacina apontaram resultados promissores, com a indução de resposta humoral de anticorpos neutralizantes bem balanceada e contra os quatro sorotipos. No entanto, como não existe correlato de proteção para a dengue, estudos específicos foram conduzidos para determinar a eficácia da vacina em regiões endêmicas. Dessa forma, a avaliação de benefício da vacina se resumiu aos estudos de eficácia apresentados, os quais foram considerados em sua totalidade (desfechos primário e secundários) para permitir uma avaliação adequada do impacto da vacina no controle da dengue no Brasil e no restante dos países endêmicos. Cada estudo de eficácia de Fase III individual teve poder suficiente para demonstrar eficácia significativa da vacina dengue CYD na prevenção da ocorrência de casos de DVC causados por qualquer sorotipo após 3 doses. O desfecho primário em cada estudo foi atendido. A eficácia contra os casos de DVC graves e com hospitalização também foi consistentemente demonstrada na Fase Ativa de cada um dos estudos de eficácia de Fase III na população recomendada (a partir de 9 anos de idade). A eficácia contra qualquer sorotipo foi demonstrada em estudos individuais e na análise agrupada, apesar de não estatisticamente significativa para o sorotipo 2 no estudo CYD14 isolado. Todas essas análises foram consistentes nos



estudos individuais e fundamentadas pelos resultados do agrupamento da metanálise do CYD14 e do CYD15. Nos indivíduos soronegativos para dengue na avaliação inicial, a VE foi mensurável nos estudos individuais, apesar de não conclusiva. No entanto, os resultados do agrupamento da metanálise de ambos os estudos demonstrou uma VE de 52,5% (IC de 95%: 5,9; 76,1). Não foi possível explorar a eficácia da vacina considerando a administração de menos doses, pois a aderência ao esquema de 3 doses em ambos os estudos de fase III de eficácia foi bastante alta. Daí a recomendação para a aplicação de 3 doses da vacina em indivíduos habitantes de áreas endêmicas, tanto soropositivos quanto soronegativos. A eficácia da vacina foi influenciada por vários fatores, como a distribuição dos sorotipos na região ou no país na ocasião do estudo clínico, a idade dos indivíduos na vacinação e a exposição prévia ao vírus da dengue (status imunológico para a dengue na avaliação inicial). A idade pode ser considerada um fator essencial na previsão da VE, uma vez que ela está altamente relacionada ao status sorológico basal do indivíduo. Apesar de a eficácia não ter sido avaliada na população adulta, a estratégia de “ponte imunológica” apresentada pela empresa foi considerada aceitável, mas somente até a idade de 45 anos de idade, limite de idade que chegou a ser incluído nos estudos de imunogenicidade realizados em áreas endêmicas. Concluindo, foi demonstrada a eficácia da vacina para a prevenção de casos de dengue virologicamente confirmada contra qualquer um dos sorotipos da dengue em indivíduos de regiões endêmicas com idades de 9 a 45 anos. Os dados apresentados demonstraram benefício às populações estudadas em termos de diminuição de casos de DVC, de dengue grave e com hospitalização.

3.2 Segurança

No total, 19 estudos compõem a base de dados de segurança de Dengvaxia[®] até o momento, sendo que os dados de 13 estudos formam a base de segurança principal, por terem utilizado o mesmo esquema final de imunização. Essa base principal é composta de dados de 26.356 indivíduos entre 2 e 60 anos de idade, que receberam pelo menos uma dose da vacina dengue CYD em sua formulação e esquema posológico finais. A base principal para avaliação de reatogenicidade é composta de dados de 6.289 indivíduos. Ambas as bases permitem a detecção adequada de eventos adversos (AEs) e eventos adversos graves (EAGs) muito comuns, comuns e incomuns.

A segurança clínica foi avaliada em todos os estudos em termos de reações adversas solicitadas (RA), eventos adversos não-solicitados e EAGs. Foram considerados eventos adversos de interesse especial (EAIÉs): reações alérgicas até 7 dias após uma dose, eventos de viscerotropismo e neurotropismo até 30 dias após a injeção da vacina e casos de dengue grave em qualquer ponto do tempo durante o período dos estudos. As reações solicitadas no local da injeção foram dor, vermelhidão e inchaço e foram consideradas nessa classificação se ocorressem dentro de 7 dias após a vacinação. Já as reações solicitadas sistêmicas deveriam ocorrer em até 14 dias após cada injeção e foram: febre, dor de cabeça, mal estar, mialgia e astenia. As demais reações relatadas, que ocorressem em até 28 dias após cada injeção, foram consideradas não-solicitadas.

A fim de investigar a segurança em longo prazo da vacina CYD, acompanhamento de longo prazo foi implementado em vários estudos (CYD05, CYD22, CYD28, CYD23/57, CYD14 e CYD15), para verificação de EAGs, óbitos e casos de dengue com hospitalização.



Os objetivos da avaliação principal de segurança, composta por 13 estudos clínicos, foram os de descrever o perfil de segurança da vacina após cada dose (reatogenicidade, EAG, EAIE e óbitos), descrever a segurança biológica da vacina (parâmetros laboratoriais clínicos), avaliar a viremia e determinar o risco de DVC grave.

Os perfis de segurança da vacina dengue CYD e do placebo foram semelhantes, uma vez que a incidência dos diversos parâmetros de segurança (ou seja, reações solicitadas e não solicitadas, eventos de Grau 3 e EAGs) foi da mesma ordem de magnitude nos dois grupos. Houve tendência à incidência discretamente maior de reações no local da administração e sistêmicas solicitadas no grupo vacina (50,9% e 65,7%, respectivamente) do que no grupo placebo (40,1% e 57,7%, respectivamente).

No grupo de adultos (18 a 60 anos), houve maior incidência de reações solicitadas no local da administração no grupo vacina do que no grupo placebo (46,9% vs. 14,4%), reações sistêmicas solicitadas (65,6% vs. 36,8%), reações sistêmicas solicitadas de Grau 3 (10,8% vs. 4,0%), AEs não graves não solicitados (44,0% vs. 23,2%) e RAs não graves não solicitadas (11,6% vs. 4,6%). No entanto, outros parâmetros como reações solicitadas no local da administração de Grau 3, RAs não solicitadas de Grau 3 e EAGs foram relatados com frequência baixa nos dois grupos (entre 0,3% e 3,2%). Não houve diferença de incidências de eventos adversos entre as diferentes doses aplicadas, assim como não foram observadas diferenças no perfil de segurança da vacina após a primeira dose quando comparada a outras vacinas utilizadas em alguns estudos (vacina influenza, encefalite japonesa, meningocócica, febre tifoide e febre amarela). A reação local solicitada mais frequente foi dor (45,2%), seguida de eritema (7,9%) e inchaço (2,4%). A maioria das reações solicitadas no local da injeção foi de grau 1, ocorreu em até 3 dias após a administração e teve entre 1 e 3 dias de ocorrência. As reações sistêmicas solicitadas, maioria de grau 1, mais frequentes no grupo de vacinados foram cefaleia (51,4%), mal-estar (44,3%) e mialgia (42,2%), seguidas de astenia (28,3%), cujas frequências foram aproximadamente o dobro daquelas relatadas no grupo placebo. Febre (4,9%) foi menos frequentemente relatada. A frequência de todas as reações sistêmicas solicitadas tendeu a diminuir com as administrações subsequentes, exceto a febre, que foi relatada com incidência baixa em cada dose. Com relação aos eventos adversos não graves não-solicitados, a maioria ocorreu na classe de sistema e órgão (SOC) de infecções e infestações (17,9%) e tendeu a diminuir com as doses subsequentes. A maioria desses AEs foi de graus 1 e 2 e ocorreram até o 3º dia, com duração de 1 a menos de 8 dias. Esses tipos de evento adverso foram mais frequentemente relatados no grupo placebo (43,4% vs. 22,8%). As RAs não graves não solicitadas mais frequentes foram hematoma no local da injeção (2,9%), prurido no local da injeção (1,5%), dor orofaríngea (0,9%), náusea (0,6%), nasofaringite (0,5%), infecção no trato respiratório superior (0,5%) e tontura (0,5%). Foram relatadas RAs não graves de distúrbio do sistema nervoso em 18 indivíduos (1,2%) no grupo vacina: tontura em 7 indivíduos (0,5%), enxaqueca em 3 indivíduos (0,2%), cefaleia em 2 indivíduos (0,1%), neuralgia em 2 indivíduos (0,1%), parestesia em 2 indivíduos (0,1%), disgeusia em 1 indivíduo (< 0,1%), hipoestesia em 1 indivíduo (< 0,1%), neuralgia occipital em 1 indivíduo (< 0,1%) e cefaleia sinusal em 1 indivíduo (< 0,1%). Quatro indivíduos (0,3%) apresentaram 6 RAs de Grau 3 (enxaqueca e neuralgia). No grupo placebo, RA não graves não solicitadas foram menos frequentes (4,6%). Não foram relatados óbitos na base de segurança principal. Considerando todos os estudos, somente um óbito por AVC



isquêmico foi relatado em uma mulher que recebeu a vacina dengue e que possuía histórico de hipertensão. Com relação aos EAGs, 1% dos indivíduos do grupo vacina apresentou 19 EAGs em até 28 dias após qualquer dose vs. 0,3% no grupo placebo. No grupo de vacinados, os EAGs foram relatados principalmente na SOC de Infecções e infestações (5 indivíduos, 0,3%) e na SOC de Distúrbios do sistema nervoso (4 indivíduos, 0,3%). Apenas dois indivíduos, ambos do grupo vacina, apresentaram EAGs avaliados como relacionados à vacina do estudo pelo Investigador: um caso de cefaleia seguido de hipertensão em uma mulher de 49 anos e um caso de polimialgia reumática em um homem de 58 anos, com histórico clínico de complicações articulares e inflamação crônica da dura-máter do canal espinal. Considerando a janela temporal de 28 dias a 6 meses após qualquer dose, 3,2% dos indivíduos vacinados apresentaram 60 EAGs vs. 1,3% no grupo placebo. Um único EAG foi avaliado como relacionado à vacina do estudo pelo Investigador, entre 28 dias e 6 meses após qualquer dose em qualquer dos grupos. Uma análise específica de EAGs neurológicos relatados em até 30 dias após qualquer dose da vacina foi realizada pela empresa. Quatro indivíduos dos 1.547 (0,3%) no grupo vacina relataram 5 EAGs de distúrbio neurológico após 30 dias e até 6 meses após qualquer dose (neurite óptica, parestesia e síncope relatadas cada uma em 1 indivíduo e ataque isquêmico transitório relatado em 2 indivíduos). Nenhum desses EAGs foi avaliado como relacionado à vacina do estudo pelo Patrocinador ou pelo Investigador. Nenhum EAG de distúrbio neurológico foi relatado no grupo placebo.

Em crianças de 9 a 17 anos de idade, após qualquer dose da vacina dengue CYD, houve poucos EAs imediatos (0,1%). Uma das duas RAs imediatas foi de Grau 3 de gravidade (urticária e crise asmática que resultaram em descontinuação). A incidência de reações no local da administração e sistêmicas solicitadas tendeu a ser um pouco menor no grupo placebo (41,0% e 63,5%, respectivamente) do que no grupo vacina (51,0% e 67,0%, respectivamente). A incidência de reações sistêmicas solicitadas de Grau 3 foi semelhante nos 2 grupos (11,1% no grupo vacina vs. 8,4% no grupo placebo). A reação local solicitada mais frequente foi dor (49,2%) no grupo vacina, seguida de eritema (8,4%) e inchaço (6,9%). A maioria das reações locais foi de grau 1 e teve duração de 1 a 3 dias. Com relação às reações sistêmicas solicitadas, a mais frequente foi cefaleia (54,1%), seguida de mialgia (42,0%), mal-estar (40,9%) e astenia (34,2%). Febre foi relatada em 16,4% dos indivíduos, sendo mais frequente nesta faixa etária que na de adultos. No entanto, as frequências das reações sistêmicas solicitadas foram altamente semelhantes entre o grupo vacina e o placebo. No grupo placebo, a incidência de AEs não graves não solicitados, RAs não graves não solicitadas, EAGs relacionados em até 28 dias após qualquer dose, reações alérgicas graves e não graves e distúrbios neurológicos em até 30 dias (42,3%, 1,2%, <0,1%, <0,1%, 0,5% e <0,1%, respectivamente) foi semelhante à do grupo vacina (44,4%, 2,2%, <0,1%, <0,1%, 0,5% e <0,1%, respectivamente). Não foram identificadas reações anafiláticas, mas foram relatadas algumas reações alérgicas não graves (0,5%) e 4 reações alérgicas graves (< 0,1%). Foi identificada síndrome semelhante à dengue após a vacinação potencial em 2 indivíduos (< 0,1%). Ocorreram EAGs relacionados em 6 indivíduos (<0,1%) em até 28 dias após qualquer dose (urticária, asma, polineuropatia aguda, cefaleia tensional, encefalomielite disseminada aguda e convulsão). Nenhum indivíduo apresentou EAG relacionado entre 28 dias e 6 meses após qualquer dose. EAGs de distúrbio neurológico (convulsão, epilepsia e cefaleia) foram relatados em 12 indivíduos (<0,1%) no grupo vacina e em 9 indivíduos do



grupo placebo em até 30 dias após qualquer dose e em 24 (0,1%) indivíduos no grupo vacina e 13 no grupo placebo entre 30 dias e 6 meses após qualquer dose. Ocorreram 6 óbitos não relacionados à vacina em até 6 meses após qualquer dose. No total, 35 indivíduos (0,2%) descontinuaram o estudo devido a um EA ou EAG.

Com relação aos eventos adversos de interesse especial, apenas 5 indivíduos apresentaram uma reação alérgica potencial séria no grupo vacina (1 adulto e 4 indivíduos com idades entre 9 a 17 anos): 4 indivíduos relataram asma ou crise asmática e tinham histórico clínico de asma, bronquite asmática ou sintomas de obstrução brônquica; 1 indivíduo apresentou urticária e tinha um histórico de rinite alérgica. Duas dessas potenciais reações alérgicas graves (urticária e asma) foram avaliadas como relacionadas com a vacina do estudo. Nenhum foi avaliado como relacionado ao placebo.

Não foram relatados eventos viscerotrópicos nem neurotrópicos confirmados em qualquer estudo. Não houve excesso de casos clinicamente graves de DVC no grupo vacina em comparação com o grupo controle na fase ativa dos estudos de eficácia. Nenhuma evidência de risco aumentado de DVC grave (SVCD) foi observada no grupo vacina em comparação ao grupo controle, durante a fase ativa dos três estudos de eficácia ou na análise agrupada: 27 casos de SVCD foram notificados em indivíduos de 9 a 16 anos que receberam pelo menos uma injeção nos estudos de eficácia (4 no grupo vacina e 23 no grupo controle) com um RR de 0,087 (IC 95%: 0,02; 0,25), mostrando uma redução estatisticamente significativa de casos de SVCD no grupo vacina em comparação ao grupo controle durante a fase ativa. Além disso, não houve qualquer evidência de aumento da gravidade dos casos de SVCD com base na análise dos resultados clínicos e das taxas de hospitalização.

Não foram levantadas questões de segurança com relação aos parâmetros de segurança biológica. A maioria dos indivíduos apresentou valores dentro da normalidade para os parâmetros avaliados tanto no início quanto após qualquer dose de vacina CYD e em qualquer dia. As alterações mais frequentes após qualquer dose de vacina CYD e em qualquer dia foram diminuição do hematócrito e diminuição da hemoglobina, diminuição e aumento do número de leucócitos e aumento da AST (aspartato aminotransferase).

A segurança em longo prazo da vacina CYD foi avaliada em 6 estudos: CYD05, CYD22, CYD28, CYD23/57, CYD14 e CYD15. O acompanhamento de longo prazo dos indivíduos participantes do estudo CYD23 foi feito pelo estudo CYD57. Este estudo se restringiu aos casos hospitalares de dengue e foi considerado um estudo de seguimento de segurança, com duração prevista de acompanhamento de 4 anos dos indivíduos após o término da fase ativa do estudo CYD23. O objetivo foi avaliar a ocorrência de casos de hospitalização por dengue e a segurança de maneira contínua dos indivíduos que receberam a vacina dengue CYD no estudo CYD23. O desfecho avaliado foi DVC com hospitalização, definida como doença febril aguda com febre de duração de pelo menos 1 dia (temperatura $\geq 37,5^{\circ}\text{C}$ medida pelo menos duas vezes com intervalo de pelo menos 4 horas), com confirmação virológica e internação. Foram apresentados dados de acompanhamento de até 4 anos incompletos dos indivíduos vacinados. Durante o primeiro ano do estudo CYD57, em geral, para qualquer um dos 4 sorotipos, o RR de hospitalização por dengue com confirmação virológica foi de 1,006 (IC de 95%: 0,47; 2,30). Em geral, durante o segundo ano de vigilância passiva, parece que houve uma tendência positiva (RR = 0,473; IC de 95%: 0,22; 1,00)



na redução de casos de hospitalização por dengue com confirmação virológica. No terceiro ano de estudo, foram relatados 8 casos no grupo de vacinados e 4 casos no grupo controle, resultando em um RR de 1,006 (IC 95% 0,30; 3,33). Durante o primeiro ano da vigilância passiva, 4 casos de hospitalização por dengue com confirmação virológica no grupo da vacina dengue CYD e nenhum no grupo controle foram considerados como graves pelo Comitê Independente de Monitoramento de Dados (CIMD). Durante o segundo ano da vigilância passiva, 1 caso de hospitalização por dengue com confirmação virológica no grupo da vacina dengue CYD e 2 no grupo controle foram considerados como graves pelo CIMD. No terceiro ano, foi relatado 1 caso no grupo vacina e 2 casos no grupo placebo. No total, até o terceiro ano do estudo, foram relatados 6 casos no grupo vacina e 3 casos no grupo controle de hospitalização por dengue com confirmação virológica considerados como graves, provocados pelos quatro sorotipos da dengue (dados cumulativos). Todos os indivíduos se recuperaram com o uso de terapia intravenosa (IV) de suporte e não foram observadas diferenças no padrão clínico desses casos se comparados com os casos detectados na fase ativa do estudo CYD23 e entre os grupos (vacina vs placebo). Ao se estratificar por grupo etário, foi verificada uma alteração do risco relativo, sendo que nos indivíduos mais novos o risco fica acima de um, enquanto que naqueles a partir de 9 anos o RR já é menor que um, caracterizando benefício. Não houve evidências de aumento acentuado no risco de casos de hospitalização por dengue ou hospitalização por dengue grave com base no número limitado de casos com confirmação virológica. A avaliação risco x benefício dos sujeitos do CYD57 permaneceu favorável de acordo com o CIMD. Não foi relatado qualquer EAG fatal ou relacionado durante o período observado.

Com relação aos estudos de fase III, CYD14 e CYD15, as análises a partir do primeiro ano da Fase Hospitalar no estudo CYD14 mostraram uma diferença de incidência de casos de DVC com hospitalização entre os grupos controle e vacina CYD em indivíduos com idade entre 2 e 5 anos: a taxa de incidência anual de casos DVC com internação foi de 1,0% no grupo vacina e 0,1% no grupo placebo, o que representa um risco relativo (RR) de 7,454 (IC 95%: 1,15; 313,80). Em indivíduos com idade superior a 6 anos no momento da inclusão, o RR de casos DVC hospitalizados ficou abaixo de 1 durante o primeiro ano da Fase Hospitalar, e este RR diminuiu com o aumento da idade (RR <1: 0,627 (IC 95%: 0,22; 1,83) em indivíduos com idade entre 6 e 11 anos e RR <1: 0,249 (IC 95%: 0,02; 1,74) em indivíduos com idade entre 12 a 14 anos). A partir do monitoramento contínuo de casos de dengue internados no CYD14 no segundo ano da Fase Hospitalar, tendências similares foram observadas, com 20 casos de DVC com hospitalização no grupo vacina e 7 casos de DVC internados no grupo controle. Ao longo das fases ativa e hospitalar combinadas, as taxas globais de casos hospitalizados de dengue permaneceram menores no grupo CYD em comparação com o grupo controle. Com relação ao estudo CYD15, o número de casos de DVC com hospitalização permaneceu menor no grupo de vacinados, tanto nas faixas etárias de 9 a 11 anos quanto de 12 a 16 anos. Durante as fases ativa e hospitalar combinadas, as taxas globais de casos de dengue com hospitalização permaneceram menores no grupo vacinado comparado ao grupo controle no estudo CYD15. Com relação ao perfil clínico dos casos de SVCD (DVC grave) hospitalares relatados no acompanhamento de longo prazo, este foi semelhante entre aqueles observados na fase ativa, sem incremento de gravidade. Todas as crianças se recuperaram completamente após tratamento médico de suporte.



Foi solicitada à empresa uma avaliação de segurança na população acima de 9 anos de idade e soronegativa. A avaliação realizada foi baseada nos dados dos estudos CYD14, CYD15 e CYD23/57. Cabe esclarecer que foi utilizada como amostra inicial a população FASI (subconjunto de imunogenicidade composto por 2000 indivíduos nos estudos CYD14 e CYD15 e por 300 indivíduos no estudo CYD23). Somente 20% dos indivíduos desse subconjunto era soronegativo e possuía mais de 9 anos de idade. Durante a Fase Ativa dos estudos, não foram identificados sinais de risco aumentado de dengue severa nos indivíduos soronegativos e não houve diferenças no perfil de segurança nos indivíduos soronegativos para dengue em comparação aos soropositivos. O perfil de segurança foi aceitável e pareceu independente da situação sorológica na avaliação inicial contra a dengue e da idade. Diante dos dados apresentados, não é esperado que indivíduos soronegativos dentro da faixa etária para vacinação (9 a 45 anos de idade) apresentem risco aumentado para dengue grave.

Não foram conduzidos estudos em populações especiais como de gestantes ou indivíduos com comprometimento do sistema imune. Dessa forma, a vacinação nesses grupos é contraindicada.

- Conclusões sobre a segurança da vacina

Pôde-se concluir que a vacina apresentou um perfil de segurança muito bom para os indivíduos na faixa etária de 9 a 60 anos incluídos nos estudos clínicos apresentados, sendo pouco reatogênica e induzindo a poucas reações adversas sistêmicas. Nas crianças de 2 a 5 anos, foi verificado um excesso de casos de dengue com hospitalização no grupo de vacinados em comparação ao placebo. A base de dados de segurança foi considerada robusta e não foram identificados casos de viscerotropismo nem de neurotropismo. As reações adversas mais frequentemente relatadas (muito comuns e comuns) foram semelhantes para as crianças e adolescentes com idades entre 9 a 17 anos e para adultos, com poucas diferenças em termos de frequência (febre menos frequentemente relatada em adultos (comum) e hematoma e prurido no local da injeção menos frequentemente relatados em crianças de 9 a 17 anos (incomum)). A respeito das reações adversas incomuns, especificidades por faixa etária foram observadas: i) linfadenopatia, enxaqueca, artralgia e doenças semelhantes à gripe foram notificadas apenas em adultos; ii) urticária só foi relatada em indivíduos com idade entre 9 e 17 anos; iii) infecção do trato respiratório superior, tontura, dor orofaríngea, tosse, rinorreia, náuseas, erupções cutâneas e dor no pescoço foram menos frequentes em indivíduos com idade entre 9 e 17 anos (raras ou muito raras). Dessa forma, considerando a gama de eventos e reações adversas relatada nos estudos clínicos, as seguintes reações adversas foram incluídas em texto de bula: i) muito comuns ($\geq 10\%$): dor de cabeça, mialgia, dor no local da injeção, mal-estar, astenia e febre; ii) comuns ($\geq 1\%$ e $< 10\%$): reações no local da injeção (eritema, hematoma, inchaço e prurido); iii) incomuns ($\geq 0,1\%$ e $< 1\%$): linfadenopatia, infecção do trato respiratório superior, tontura, enxaqueca, dor orofaríngea, tosse, rinorreia, náusea, exantema, urticária, dor no pescoço, artralgia, endurecimento no local da injeção, doença semelhante à gripe.

3.3. Considerações finais



A incidência global da dengue cresceu muito nas últimas décadas e metade da população mundial é considerada atualmente em risco de infecção pelo vírus da dengue. Em todo o mundo, estima-se que ocorrem cerca de 390 milhões de infecções por dengue por ano, das quais cerca de 100 milhões estão associadas à manifestação clínica da dengue. Cerca de 500.000 hospitalizações são relatadas por ano e cerca de 20.000 casos resultam em óbito. A única prevenção da dengue atualmente disponível é por meio do controle do vetor, com a interrupção do contato humano-vetor por medidas de proteção pessoal e o engajamento da comunidade, com o emprego de estratégias de conscientização, educação, mobilização e comunicação para sustentar as medidas de controle. Dessa forma, o desenvolvimento de vacinas contra dengue de eficácia e segurança comprovadas tornou-se de extrema importância para o controle da doença. A vacina Dengvaxia[®] apresentou um programa de desenvolvimento clínico bastante extenso, que abrangeu os tipos de estudos esperados (com exceção de estudo de administração concomitante de vacinas utilizadas na adolescência e na vida adulta), para o registro de uma vacina: estudos de segurança e imunogenicidade em adultos, adolescentes e crianças, incluindo avaliação da consistência imunológica entre lotes da vacina e estudos de eficácia com acompanhamento de longo prazo. No total, foram incluídos mais de 41.000 indivíduos nos estudos, sendo que destes, mais de 28.500 indivíduos, tanto de regiões endêmicas quanto não-endêmicas, de 9 meses a 60 anos de idade foram expostos a pelo menos uma dose da vacina. O foco dos estudos de eficácia foi na população de crianças e adolescentes, devido à epidemiologia da doença nas regiões altamente endêmicas identificadas. A eficácia geral da vacina contra casos de dengue virologicamente confirmados foi considerada modesta, principalmente devido à eficácia inferior para os sorotipos 1 e 2. No entanto, a eficácia da vacina contra casos de dengue grave e com hospitalização foi considerada importante e não pode ser negligenciada. Com relação à segurança da vacina, ou seja, o seu risco, esta apresentou um perfil de segurança considerado bom, com baixa incidência de reações adversas, e comparável ao de outras vacinas existentes no mercado. O risco de uso da vacina em indivíduos menores de 9 anos ainda não está completamente determinado, mas essa população está excluída daquela recomendada para vacinação. Pelo demonstrado, considerou-se que a vacina Dengvaxia[®] apresenta mais benefícios do que riscos, possuindo uma relação de benefício-risco positiva, mesmo considerando sua eficácia geral modesta, e que deu suporte para o seu registro na indicação de prevenção da doença da dengue causada pelos sorotipos 1, 2, 3 e 4 do vírus da dengue em indivíduos de 9 a 45 anos que residem em áreas endêmicas. Além disso, houve avaliação positiva por consultores *ad-hoc*.

4. Registro Sanitário

A Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) concedeu registro sanitário (nº 1.1300.1159) para o produto Dengvaxia[®] - vacina dengue 1, 2, 3 e 4 (recombinante, atenuada) em 28 de dezembro de 2015 para a empresa Sanofi-Aventis Farmacêutica Ltda.