### nVPO2: Resumo do desenvolvimento clínico e evidências

### Atualizado em Abril de 2023

## Índice

| O que é a nVPO2 e porque é necessária?   | 1   |
|--|-----|
| Como foi desenvolvida a nVPO2?   | 2   |
| Tabela 1. Modificações feitas ao genoma do vírus da mVPO2 para produzir a nVPO2 c1, a estirpe candidata nVPO2 selecionada para desenvolvimento clínico completo e candidatura à autorização para utilização de emergência ao abrigo do protocolo EUL |     |
| Que estrutura de investigação clínica foi utilizada para testar a nVPO2 e compará-la com a mVPO2?  | 4   |
| Figura 1. Resumo dos principais ensaios na estrutura do desenvolvimento clínico da nVPO2   | 4   |
| O que demonstraram até à data os ensaios clínicos da nVPO2 em termos de segurança, imunogenicidade e estabilidade genética da vacina?  | 5   |
| Tabela 2. Principais ensaios da nVPO2: resumo dos resultados de cada ensaio clínico  | 6   |
| Que outros estudos fornecem informação útil sobre a nVPO2 (além dos estudos associados à estrutura de investigação clínica da nVPO2)?  | .10 |
| Tabela 3. Estudos que demonstram a eficácia da nVPO2 no terreno  | 10  |
| Tabela 4. Lista detalhada das publicações a consultar sobre a nVPO2  | 11  |
| O que demonstrou a investigação sobre a nVPO2 acerca da mVPO2?   | 13  |
| Passos seguintes e outras informações  | 13  |

#### O que é a nVPO2 e porque é necessária?

As vacinas orais contra a poliomielite (VOP), que são usadas para prevenir ou interromper os surtos de pólio contêm estirpes atenuadas (enfraquecidas) do poliovírus vivo. O vírus enfraquecido da vacina induz imunidade protetora contra a poliomielite paralítica, através da geração de anticorpos. Além disso, replica-se no intestino humano e é expelido, principalmente através das fezes, nas comunidades. Esta replicação e excreção nas comunidades é benéfica na maioria das circunstâncias: como o vírus da vacina induz imunidade das mucosas no local da replicação do vírus (nos intestinos) e é expelido durante várias semanas, poderá passar para outras pessoas da comunidade durante esse período, proporcionando imunização secundária ou "passiva" contra o poliovírus.

Contudo, em circunstâncias raras, os vírus da VOP podem sofrer uma mutação na qual recuperam uma virulência comparável à dos poliovírus selvagens. Como estes poliovírus são derivados do vírus vacinal atenuado, são designados de poliovírus derivados da vacina, ou VDPV. Em áreas em que as populações têm uma imunidade persistentemente baixa ao poliovírus, os VDPV podem circular entre os indivíduos de uma comunidade, sendo, por isso, designados de **poliovírus circulantes derivados da vacina, ou cVDPV**<sup>123</sup>.

<sup>&</sup>lt;sup>1</sup> Os VDPV são definidos como estirpes do vírus da VOP que são > 1% divergentes (ou >= 10 alterações nucleotídicas, para os tipos 1 e 3) ou > 0,6% divergentes (>= 6 alterações nucleotídicas, para o tipo 2) da estirpe correspondente da VOP na região genómica completa VP1. Fonte: Global Polio Eradication Initiative. Classification and reporting of vaccine-derived polioviruses (VDPV): GPEI guidelines. Geneva: World Health Organization;

A nova vacina oral da pólio tipo 2, ou nVPO2, é uma versão modificada da vacina oral da pólio monovalente do tipo 2 (mVPO2), a vacina oral que tem sido utilizada para responder aos surtos de cVDPV do tipo 2, depois da "transição" global da utilização da VOP trivalente (VOPt) para a VOP bivalente (VOPb) na vacinação de rotina<sup>4</sup>. A nVPO2 é semelhante à mVPO2, mas com uma maior estabilidade genética que lhe é conferida através de modificações em locais específicos do genoma da estirpe vacinal. A maior estabilidade genética da vacina pode ajudar a reduzir o risco de poliomielite paralítica associada à vacina (VAPP), podendo igualmente diminuir a probabilidade de gerar novos cVDPV do tipo 2, ao mesmo tempo que mantém a proteção imunitária conferida pela vacina original. Esta estabilidade assegura que os benefícios associados ao uso de uma vacina oral da pólio (i.e., proteção dos indivíduos e da comunidade) podem permanecer, ao mesmo tempo que diminui em grande parte a probabilidade de mutações que resultem na virulência do vírus da vacina, o que significa que a nVPO2 pode ajudar a reduzir o risco de surtos contínuos de cVDPV2.

### Como foi desenvolvida a nVPO2?

As primeiras atividades de desenvolvimento da nVPO2 começaram há mais de dez anos e foram lideradas por um consórcio de peritos que já anteriormente tinham conduzido estudos para compreender a base molecular da atenuação das estirpes da VOP, assim como as mutações genéticas que tinham causado a virulência destas estirpes vacinais em certos casos<sup>5</sup>. Esses conhecimentos foram utilizados para desenvolver estirpes da vacina nVPO2 que preservavam as características essenciais da vacina mVPO2 (isto é, características antigénicas, imunogénicas e de atenuação), ao mesmo tempo que aumentavam a sua estabilidade genética (isto é, reduzindo o risco de o vírus da vacina perder a sua atenuação em locais-chave ligados à virulência).

Embora tivessem sido desenvolvidas duas candidatas, uma delas (frequentemente denominada nVPO2 candidata 1 ou c1 e doravante designada de nVPO2, salvo indicação em contrário) foi selecionada, na sequência de uma avaliação exaustiva da informação pré-clínica, clínica e de fabrico sobre todas as vacinas candidatas<sup>6</sup>. A

2016 (http://polioeradication.org/wp-content/uploads/2016/09/Reporting-and-Classification-of-VDPVs Aug2016 EN.pdf, consultado em 3 de Janeiro de2021). Note-se que o limiar do tipo 2 é mais baixo para permitir a deteção precoce de surtos de cVDPV2 (Fonte: Lopalco PL. Wild and vaccine-derived poliovirus circulation, and implications for polio eradication. Epidemiol Infect. 2017 Feb; 145(3):413-419. doi: 10.1017/S0950268816002569).

<sup>&</sup>lt;sup>2</sup> Nota: Isto difere da pólio paralítica associada à vacina, ou VAPP. A VAPP é um evento adverso raro associado à vacina da pólio que ocorre em indivíduos vacinados com a VOP ou seus contactos próximos. O risco de VAPP é maior depois da primeira dose e diminui abruptamente com a administração das doses subsequentes. Fonte: Lopalco PL, 2017.

<sup>&</sup>lt;sup>3</sup> cVDPV são definidos como isolados da VDPV para os quais existem evidências de transmissão pessoa a pessoa na comunidade. Mais especificamente, são VDPV geneticamente ligados que são isolados: i) em, pelo menos, dois indivíduos (não necessariamente casos de PFA), que não são contactos diretos (i.e., família, ii) em um indivíduo e uma ou mais amostras da vigilância ambiental (VA), ou iii) em duas ou mais amostras da VA, se tiverem sido colhidas em mais de um local distinto de colheita da VA (sem sobreposição das áreas de influência), ou em um local , se a colheita tiver sido feita com mais de dois meses de intervalo. Fonte: Global Polio Eradication Initiative. Classification and reporting of vaccine-derived polioviruses (VDPV): GPEI guidelines. Geneva: World Health Organization; 2016 (<a href="http://polioeradication.org/wp-content/uploads/2016/09/Reporting-and-Classification-of-VDPVs">http://polioeradication.org/wp-content/uploads/2016/09/Reporting-and-Classification-of-VDPVs</a> Aug2016 EN.pdf, consultado em 3 de Janeiro de2021).

<sup>&</sup>lt;sup>4</sup> Para mais informações sobre a "mudança," ver: World Health Organization. Weekly Epidem Rec. 11 Dec 2015; 90(50):681-700 (https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/254536/WER9050.pdf?sequence=1&isAllowed=y, consultado em 26 de Maio de 2022). Para mais informações sobre os protocolos de resposta a anteriores surtos de poliovírus do tipo 2 usando a MVPO2, queira consultar os protocolos de resposta anteriores, como: Global Polio Eradication Initiative. Standard operating procedures: Responding to a poliovirus event or outbreak. Part 2: Protocol for poliovirus type 2, em vigor desde 1 de Novembro de 2017 até 30 de Abril de 2018. Geneva: World Health Organization; 2017 (https://polioeradication.org/wp-content/uploads/2018/01/pol-sop-responding-polio-event-outbreak-part2-20180117.pdf, consultado em 26 de Maio de 2022).

<sup>&</sup>lt;sup>5</sup> Os parceiros do programa da nVPO2 são: PT Bio Farma, Universidade de Antuérpia, Combate às Doenças Infecciosas em Países Emergentes (FIDEC), icddr,b, PATH, Universidade da Califórnia, São Francisco, Instituto Nacional do Reino Unido para Padrões e Controlo Biológicos, Centros dos EUA para o Controle e Prevenção das Doenças, Administração dos EUA para os Alimentos e Medicamentos e as agências parceiras da Iniciativa Mundial para a Erradicação da Poliomielite (Organização Mundial da Saúde, Rotary, Centros dos EUA para o Controle e Prevenção das Doenças, UNICEF, Fundação Bill & Melinda Gates e Gavi).

<sup>&</sup>lt;sup>6</sup> Quando testada em bebés e crianças nos estudos da Fase II no Panamá (M5a e M5b), a segunda das duas estirpes candidatas da nVPO2 falhou por pouco o critério de não inferioridade para a imunogenicidade (especificamente, a seroproteção) com a dose mais baixa; e, portanto, esta

estirpe selecionada introduz importantes modificações ao genoma (em comparação com a mVPO2). Essas modificações foram testadas através de vários métodos pré-clínicos (por ex., passagem seriada, ensaios de culturas celulares usados para calcular a sensibilidade às temperaturas, testes em modelos de ratinhos transgénicos), antes de se iniciar o desenvolvimento clínico em 2017. Mais informações sobre as modificações da estirpe selecionada da nVPO2 são apresentadas na Tabela 1, para consulta<sup>7</sup>.

Tabela 1. Modificações feitas ao genoma viral da mVPO2 para produzir a nVPO2 c1, a estirpe candidata da nVPO2 selecionada para desenvolvimento clínico completo e para candidatura à autorização de utilização de emergência ao abrigo do protocolo EUL

| Modificação  | Fundamentação científica  |
|--|---|
| Uma estrutura de haste e ansa do ARN restruturada e geneticamente estabilizada na região não codificada 5', designada domínio V ou domV e denominada <b>\$15domV</b> | Este local é o principal determinante da atenuação da VPO2 e serve muitas vezes como "guardião" que conduz a outras mutações. Para o vírus mVPO2, há uma mutação específica A-a-G no nucleotídeo 481 que resulta numa maior tolerância às temperaturas e torna o vírus mais neurovirulento. O S15domV geneticamente estabilizado foi concebido para evitar a perda da atenuação através de mutações de ponto único no domínio V.  |
| Relocalização e modificação de um elemento de replicação essencial chamado de elemento de replicação que atua em cis no âmbito da região não traduzida 5' (cre5)     | Reduzir a frequência dos eventos de recombinação. Sem esta mutação, um evento único de recombinação com outro vírus poderá resultar na substituição do <i>domV</i> acima descrito pelo <i>domV</i> não atenuado do outro vírus, fazendo o resultante vírus recombinante perder a sua atenuação e tornar-se mais apto para replicação viral. Com esta relocalização e modificação do cre, um evento único de recombinação que substitua a <i>domV</i> da nVPO2 também removerá o cre, inibindo a replicação viral e, com isso, tornando o vírus não viável e não infeccioso. |
| Introdução de duas substituições de aminoácidos: as substituições do Alta Fidelidade (D53N) e do Rec 1 (K38R) na polimerase do ARN viral dependente do ARN (3Dpol)   | Limitar a capacidade adaptativa do vírus, reduzindo a taxa de mutação, melhorando a fidelidade da replicação (no caso de D53N) e reduzindo a frequência da recombinação (no caso de K38R).  |

estirpe candidata (candidata 2, ou nVPO2 c2) não avançou para maior desenvolvimento clínico, nem para a candidatura à Autorização da OMS para Uso em Emergências (EUL). Para mais informações, ver: Sáez-Llorens X, Bandyopadhyay AS, Gast C, De Leon T, DeAntonio R, Jimeno J, Caballero MI, Aguirre G, Oberste MS, Weldon WC, Konopka-Anstadt JL, Modlin J, Bachtiar NS, Fix A, Konz J, Clemens R, Costa Clemens SA, Rüttimann R. Safety and immunogenicity of two novel type 2 oral poliovirus vaccine candidates compared with a monovalent type 2 oral poliovirus vaccine in children and infants: two clinical trials. Lancet. 2021; 397: 27-38. https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)32540-X. <sup>7</sup> Como irá ser descrito mais adiante neste documento, há duas vacinas nVPO2 candidatas cujo desenvolvimento clínico foi iniciado em 2017. As modificações descritas na Tabela 1 dizem respeito à vacina nVPO2 candidata 1, que acabou por ser selecionada para continuar o desenvolvimento clínico e ser submetida ao protocolo EUL. Na candidata 2, as modificações silenciosas não codificadas desenvolvidas no interior da cápside (VP1-4) destinam-se a reduzir a capacidade replicativa e, potencialmente, a melhorar a estabilidade do fenótipo atenuado, reduzindo também a transmissão. Para saber mais sobre as modificações feitas à vacina candidata 1 descritas nesta tabela, queira consultar: Yeh MT, Bujaki E, Dolan PT, Smith M, Wahid R, Konz J, Weiner AJ, Bandyopadhyay AS, Van Damme P, De Coster I, Revets H, Macadam A, Andino R. Engineering the Live-Attenuated Polio Vaccine to Prevent Reversion to Virulence. Cell Host Microbe. 2020 May 13;27(5):736-751.e8. doi: 10.1016/j.chom.2020.04.003. Epub 2020 Apr 23. PMID: 32330425; PMCID: PMC7566161. Para informações mais completas sobre as modificações feitas à candidata 2, ver Konopka-Anstadt JL, Campagnoli R, Vincent A, Shaw J, Wei L, Wynn NT, Smithee SE, Bujaki E, Te Yeh M, Laassri M, Zagorodnyaya T, Weiner AJ, Chumakov K, Andino R, Macadam A, Kew O, Burns CC. Development of a new oral poliovirus vaccine for the eradication end game using codon deoptimization. NPI Vaccines. 2020 Mar 20; 5:26. doi: 10.1038/s41541-020-0176-7. As modificações feitas à candidata 1 e candidata 2 estão também resumidas em Macklin G, Peak C, Eisenhower M, Kurji F, Mach O, Konz J, Gast C, Bachtiar NS, Bandyopadhyay AS, and Zipursky S, on behalf of the nOPV2 Working Group. Enabling accelerated vaccine roll-out for Public Health Emergencies of International Concern (PHEICs): Novel oral polio vaccine type 2 (nOPV2) experience. Vaccine. 2022 Mar 17; S0264-410X(22)00195-5. doi: 10.1016/j.vaccine.2022.02.050.

### Que estrutura de investigação clínica foi utilizada para testar a nVPO2 e compará-la com a mVPO2?

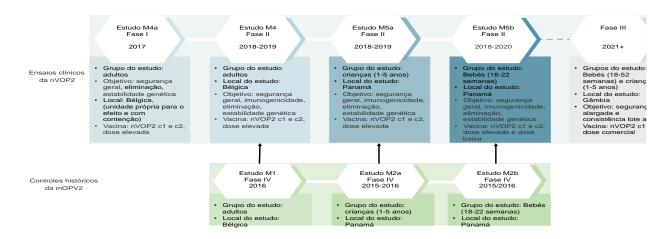
A estrutura de desenvolvimento clínico da nVPO2 foi concebida não apenas para avaliar a segurança, imunogenicidade e estabilidade genética da nVPO2 em diferentes populações, mas também para proporcionar uma avaliação comparativa entre a nVPO2 e a mVPO2.

A estrutura avaliou a nVPO2 em diferentes populações, culminando nas populações em estudo que melhor representavam a população-alvo da nVPO2: crianças e bebés com história de vacinação com VOP e VIP. Nos estudos de comparação entre a mVPO2 com a nVPO2, a nVPO2 é comparada com grupos de controlo históricos vacinados com a mVPO2 licenciada, utilizando modelos de estudo semelhantes. Em vez de ensaios simultâneos, foram realizados ensaios de controlo históricos com mVPO2 em 2015-2016, para futura comparação com a nVPO2. Os ensaios foram realizados antes das orientações para contenção da mVPO2 que entrariam em vigor em 2016, devido à retirada da vacina dos planos nacionais de vacinação, que impediam a utilização da mVPO2 em ensaios clínicos<sup>8</sup>.

O número de sujeitos incluídos em cada estudo para o grupo de comparação foi determinado de modo a garantir um poder estatístico suficiente para retirar conclusões sobre se tinham sido cumpridos os critérios de não inferioridade em comparação com a mVPO2. Uma característica específica destes estudos é a extensão do seguimento e amostragem de fezes: os bebés foram seguidos durante, aproximadamente, 6 meses depois da vacinação, para avaliação da segurança a longo prazo. Além disso, foram recolhidas entre 14 e 28 amostras de fezes por sujeito nos diferentes estudos, o que permitiu uma avaliação detalhada da excreção e estabilidade genética. Esta escala de amostragem sem precedentes e o nível de rigor em estudos desta natureza foi implementada para ajudar a gerar a base de evidências mais robusta possível e garantir a confiança nas conclusões do estudo.

A Figura abaixo apresenta um resumo dos aspetos mais relevantes da estrutura clínica.

Figura 1. Resumo dos principais ensaios na estrutura de desenvolvimento clínico da nVPO2



<sup>&</sup>lt;sup>8</sup> As orientações para a contenção entraram em vigor em 2016, depois da "mudança" da VOPt para a VOPb. Ver: WHO Global Action Plan to minimize poliovirus facility-associated risk after type-specific eradication of wild polioviruses and sequential cessation of oral polio vaccine use. Geneva: World Health Organization; 2014.

<sup>(</sup>https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/208872/WHO\_POLIO\_15.05\_eng.pdf?sequence=1&isAllowed=y, consultado em 26 de Maio de 2022).

Fonte: Macklin G, Peak C, Eisenhower M, Kurji F, Mach O, Konz J, Gast C, Bachtiar NS, Bandyopadhyay AS, and Zipursky S, on behalf of the nOPV2 Working Group. Enabling accelerated vaccine roll-out for Public Health Emergencies of International Concern (PHEICs): Novel.

Outros estudos da fase II e ensaios controlados que não foram priorizados para apresentação de dados ao protocolo EUL não são apresentados nesta Figura, mas são descritos no texto desse artigo e mais adiante neste documento.

# O que demonstraram até à data os ensaios clínicos da nVPO2 em termos de segurança, imunogenicidade e estabilidade genética da vacina?

As principais conclusões dos ensaios clínicos são resumidas abaixo.

**Segurança:** Os dados destes estudos indicam que nVPO2 é bem tolerada em adultos, crianças pequenas e bebés. Não foram identificados quaisquer problemas de segurança nos dados disponíveis.

**Proteção imunitária (imunogenicidade):** As respostas do sistema imunitário são medidas através das taxas de seroproteção, respostas da seroconversão e análise dos níveis de anticorpos neutralizantes. A não inferioridade para a seroproteção foi estabelecida nos ensaios clínicos, tanto para as doses de baixa potência como para as de alta potência da nVPO2 (isto é, não houve diferenças significativas nas taxas de seroproteção entre a nVPO2 e a mVPO2). Em todos os estudos clínicos, a nVPO2 demonstrou respostas robustas do sistema imunitário com elevadas taxas de seroconversão que eram comparáveis às da mVPO2.

Estabilidade genética: Os dados obtidos até à data indicam uma maior estabilidade genética da nVPO2, quando comparada com a da mVPO2. Para avaliar a estabilidade genética, os investigadores usaram o sequenciamento da nova geração (NGS) para analisar o genoma do poliovírus, tanto nos lotes das vacinas como nas fezes excretadas após a vacinação contra o poliovírus, assim como para descrever a presença e a natureza de eventuais polimorfismos (isto é, variações no genoma do vírus da vacina nVPO2). Os resultados obtidos até à data revelam que as modificações introduzidas à nVPO2 permaneceram intactas, sendo possível encontrar mais informação sobre a metodologia NGS num documento sobre Vacinas npj de 2022, que descreve como a NGS pode ser usada para identificar e analisar polimorfismos em lotes de vacinas manufaturadas. Para avaliar a estabilidade fenotípica, os investigadores usaram um método comum para avaliar a perda da atenuação do vírus da vacina: modelos de ratinhos derivados do ensaio da OMS sobre o lançamento de lotes da VOP, que são usados para avaliar a neurovirulência dos poliovírus (isto é, para medir as taxas de paralisia em ratinhos transgénicos após inoculação intra-espinal do vírus excretado amplificado). Usando este modelo de ratinhos, foi possível comparar os vírus da vacina isolados nas fezes dos participantes após vacinação com a mVPO2 ou nVPO2. Nos participantes vacinados com a mVPO2, o vírus da vacina excretado causa, normalmente, elevadas taxas de paralisia no modelo de ratinhos após, aproximadamente, 7 dias. Pelo contrário, a nVPO2 revela uma paralisia limitada nos ratinhos associada às amostras de fezes colhidas nos estudos clínicos, independentemente da idade dos participantes no estudo.

Excreção: os dados obtidos nos estudos em adultos mostraram taxas comparáveis à mVPO2 na primeira semana após a administração e depois níveis significativamente mais baixos de excreção nos 28 dias posteriores à vacinação. Os dados do estudo M5a publicados na revista *The Lancet* revelaram que, nas crianças com 1-5 anos de idade, havia proporções semelhantes de excreção, quer tivessem sido vacinadas com a mVPO2, quer com uma dose elevada de qualquer das vacinas candidatas nVPO2, com uma taxa de excreção comparável à da nVPO2 ao dia 28; contudo, as crianças tiveram títulos de excreção de pico significativamente mais elevados após uma dose elevada de qualquer das vacinas nVPO2 candidatas do que depois de uma dose de mVPO2. Nos bebés, em quem foi avaliada a dose mais baixa utilizada no terreno (M5b e o estudo no Bangladeche em recém-nascidos nunca vacinados), a taxa de excreção da nVPO2 foi comparável à da mVPO2 no pico da excreção (primeiras duas semanas); contudo, a proporção de recém-nascidos que excretaram a nVPO2 foi inferior aos controlos históricos da mVPO2 à semana 4, indicando uma duração da excreção provavelmente mais curta. Relativamente

à quantidade do vírus excretado nos bebés, a análise das coortes de M5b publicada em *The Journal of Infectious Diseases* revelou que a quantidade da dose infecciosa excretada nos bebés era significativamente mais baixa em todos os grupos da nVPO2 ao 28.º dia. E, no estudo do Bangladeche em recém-nascidos, as quantidades globais de nVPO2 excretadas foram baixas.

Tabela 2. Principais ensaios da nVPO2: Resumo dos resultados de cada ensaio clínico

| Ensaio clínico   | Resumo e principais resultados   |
|--|--|
| Ensaio nVPO2<br>Fase I   | <b>Informações sobre o estudo:</b> Em 2017, 30 sujeitos adultos com história de vacinação apenas com VIP foram vacinados com uma dose elevada (uma dose de 10^6 unidades de uma cultura de células infecciosas a 50%, ou CID50) de uma das duas vacinas candidatas nVPO2 (n=15 para  |
| Bélgica, adultos<br>(Estudo M4a)   | cada um dos dois grupos).  Segurança: Ambas as candidatas nVPO2 foram bem toleradas pelos adultos com história   |
| Resultados globais<br>do ensaio  | anterior de vacinação com VIP, não tendo sido notificados eventos adversos graves <sup>9</sup> .   |
| publicados em The<br>Lancet  | <b>Imunogenicidade:</b> Ambas as vacinas candidatas nVPO2 foram imunogénicas. 28 dias após a vacinação, registaram-se taxas elevadas de seroconversão em ambos os grupos e todos os participantes tiveram títulos de anticorpos seroprotetores. Além disso, uma avaliação  |
| Dados adicionais<br>de<br>imunogenicidade<br>sobre as respostas  | conduzida pelos Centros dos EUA para o Controle e Prevenção das Doenças e publicada em The Journal of Infectious Diseases revelou um aumento ligeiro mas detetável no total de anticorpos específicos do poliovírus, assim como de anticorpos IgA em ambas as candidatas, após medição direta dos títulos de anticorpos em amostras de fezes dos participantes.  |
| dos anticorpos<br>intestinais<br>(incluindo IgA)<br>publicados no<br>Journal of<br>Infectious Diseases | <b>Excreção viral (eliminação):</b> o vírus da vacina foi detetado nas fezes de todos os 15 sujeitos vacinados com a candidata 1 e em 13 (87%) dos vacinados com a candidata 2. A eliminação terminou, em média, 23 dias após a administração da candidata 1 e 12 dias após a administração da candidata 2.  |
| Dados adicionais<br>de estabilidade<br>genética<br>publicados em<br>Vacinas npj (os<br>dados da nVPO2  | <b>Estabilidade genética:</b> os testes efetuados em amostras de fezes dos participantes para determinação da neurovirulência em modelos de ratinhos não revelaram evidências de maior virulência no domínio V da região 5' não traduzida, sendo este o local do determinante primário da atenuação em termos de Sabin VPO2 (nucleotídeo 481). Além disso, de entre as 15 amostras dos participantes vacinados com a candidata 1, todas as modificações genéticas introduzidas na candidata 1 foram retidas. |
| Fase I/M4a foram combinados com os dados da Fase II/M4 para esta análise; ver mais informações na      |  |

<sup>&</sup>lt;sup>9</sup> Nota: um evento adverso grave é definido como qualquer ocorrência médica negativa que, em qualquer dose: resulte em morte; requeira internamento hospitalar ou prolongamento da hospitalização; resulte em deficiência ou incapacidade persistente ou significativa; constitua uma ameaça à vida; resulte em anomalia congénita ou malformações à nascença. O termo "forte" (severe em inglês) não é sinónimo do termo "grave" (serious em inglês). Em inglês, o termo severe (forte) serve para descrever a intensidade de um evento específico (por exemplo, dores ligeiras, moderadas ou fortes); por outro lado, o evento em si pode ser relativamente pouco importante do ponto de vista médico. A gravidade (e não a intensidade) do evento baseia-se no seu resultado, em termos do doente/evento, ou nos critérios de ação, e serve para orientar e definir as obrigações regulamentares sobre a sua notificação. Fonte. Fonte: World Health Organization. Safety Monitoring of Medical Products: Reporting system for the general public. Geneva: World Health Organization; 2012.

(https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/336225/9789241503198-eng.pdf?sequence=1&isAllowed=y, consultado em 26 de Maio de 2022).

secção sobre a Fase II/M4 abaixo)

Fase II

Bélgica

Ensaio de comparação nVPO2/mVPO2

Todos os grupos de adultos que receberam a nVPO2 (estudo M4) em comparação com os controlos históricos da VPO2=m2 Fase IV

Resultados globais do ensaio publicados em The Lancet

Dados adicionais sobre a estabilidade genética publicados em Vacinas npj **Informações sobre o estudo:** Em 2018-19, adultos com história de vacinação com a VOP receberam uma ou duas doses elevadas de uma das duas vacinas candidatas nVPO2 (n=50 em cada um dos quatro grupos). Os adultos com história de vacinação apenas com VIP foram vacinados com duas doses elevadas da candidata 1 nVPO2 (n=17), duas doses elevadas da candidata 2 nVPO2 (n=16) ou um placebo (n=17). Para estabelecer a não inferioridade em relação à mVPO2, os resultados dos grupos de estudo foram comparados com 100 adultos que tinham sido vacinados em 2016 com uma ou duas doses normais de mVPO2. Como aconteceu com os grupos de estudo da nVPO2, estes grupos de controlo mVPO2 tinham histórias de vacinação que incluíam tanto a VIP como a VOP.

**Segurança:** a mVPO2 e ambas as candidatas nVPO2 foram bem toleradas pelos participantes, sem eventos adversos graves ou desistências que tenham sido determinadas como estando relacionadas com a vacinação.

**Imunogenicidade:** As taxas de seroproteção foram elevadas na linha de base e após a vacinação com ambas as candidatas nVPO2, tendo demonstrado não inferioridade em relação à mVPO2. Os títulos medianos dos anticorpos seroprotetores foram semelhantes em todas as coortes vacinados, quer com nVPO2, quer com a mVPO2.

**Excreção viral (eliminação):** a mVPO2 e ambas as candidatas nVPO2 foram excretadas nas fezes a taxas semelhantes entre os participantes com história de vacinação anterior com a VOP e praticamente todos os participantes no estudo tinham deixado de excretar até ao final do período de seguimento de 28 dias. Verificou-se que a eliminação foi mais elevada nos participantes vacinados apenas com a VIP, particularmente depois da primeira dose (como previsto, pelo facto de a VIP induzir pouca ou nenhuma imunidade intestinal primária). Após a segunda dose, o número de indivíduos vacinados que excretaram vírus e a magnitude da excreção viral foram inferiores aos valores observados após a primeira dose, indicando que uma dose de qualquer uma das candidatas nVPO2 tinha induzido imunidade intestinal nos indivíduos vacinados que anteriormente apenas tinham sido vacinados com a VIP.

**Estabilidade genética:** Em conformidade com os resultados da Fase I do estudo, o sequenciamento do vírus da vacina em amostras de fezes dos participantes não revelou qualquer reversão no local de atenuação primária geneticamente estabilizada (domínio V) com qualquer das candidatas nVPO2. Na nVPO2 c1, não se observaram mutações no elemento de cis-atuação relocalizado, nem se observaram variantes correspondentes à reversão nas áreas de modificação Rec1/K38R ou Hifi/D53N da polimerase 3D.

Para além dos resultados de estabilidade genética publicados no *The Lancet*, em que se estabeleceu uma comparação entre as coortes de M4 e M1, foi também publicada na *npj Vaccines* uma comparação entre as coortes de M4 e as coortes de M3 (controlos infantis de mVPO2 com historiais de vacinação prévia apenas com VIP). Este estudo permitiu avaliar a estabilidade genética das duas candidatas à nVPO2 em adultos com historiais de vacinação com VIP e VOP, e compará-la depois com a da mVPO2. A sequenciação de nova geração (NGS) de amostras de fezes não demonstrou qualquer evidência de reversão no domínio V, e os testes de neurovirulência feitos em modelos de rato indicaram que ambas as candidatas à nVPO2 têm consideravelmente menos probabilidade de evoluir para uma virulência significativa do cVDPV2 do que no caso da Sabin-2.

Fase II Ensaio de **Informações sobre o estudo:** Em 2018-19, efetuaram-se estudos para comparar as candidatas à nVPO2 com a mVPO2 em crianças e bebés. O historial da vacinação de ambos os grupos da nVPO2 e dos grupos de controlo com um historial de mVPO2 incluiu uma imunização completa contra a pólio,

comparação , Panamá

M5a e M5b (nVPO2 em crianças e bebés), comparando com os controlos históricos da MVPO2 Fase IV (crianças e bebés)

Resultados globais do ensaio publicados na revista *The Lancet* 

Análise adicional
de eliminação
para as coortes de
bebés publicada
no Journal of
Infectious Diseases

Análise adicional da estabilidade genética e recombinação preliminar para as coortes de crianças publicada em Vacinas npj

com VOPt ou VIP. Nos grupos da nVPO2, ambas as candidatas à nVPO2 foram administrados em doses elevadas e baixas, para se abranger a gama de dosagens utilizada na prática, desde as primeiras utilizações (dose elevada) até ao fim do prazo de validade (dose baixa). *Crianças:* Vacinaram-se 101 crianças de 1 a 5 anos de idade com duas doses elevadas de uma das duas candidatas à nVPO2. Compararam-se os resultados destes grupos com os de um grupo de controlo histórico de 50 crianças de 1 a 5 anos de idade, vacinadas com duas doses normais de mVPO2 em 2015-2016.

Bebés: Vacinaram-se 574 bebés de 18 a 22 semanas de idade com uma dose baixa ou uma dose elevada de uma das duas candidatas à nVPO2; um subconjunto de cada um destes grupos (n=50 em cada grupo, nomeadamente de dose baixa ou elevada, ou 200 bebés ao todo) recebeu segunda dose. Compararam-se os resultados destes grupos com os de 110 bebés de 18 a 22 semanas de idade, vacinados com um dose de mVPO2, dos quais um subconjunto (n=50) recebeu segunda dose de mVPO2.

**Segurança:** a mVPO2 e ambas as candidatas nVPO2 foram bem toleradas pelos participantes nas coortes dos estudos, sem quaisquer eventos adversos graves que fossem determinados estarem relacionados com a vacinação.

**Imunogenicidade:** O critério de não inferioridade estabelecido para a seroproteção de bebés ao 28º dia foi alcançado em todas as candidatas à VPO2 de doses baixa e elevada após uma dose, excepto no caso da 2.ª candidata de dose baixa à nVPO2. Após uma segunda dose da vacina, tanto as taxas de seroproteção como as de seroconversão demonstraram ser uniformemente elevadas em ambos os grupos de candidatas à nVPO2.

**Excreção Viral:** A análise de amostras de fezes estava em curso por altura da publicação do estudo na *Lancet*; mais tarde publicou-se uma análise aprofundada de amostras infantis no *Journal of Infectious Diseases*. As taxas de excreção calculadas, medidas como ARN viral e vírus infecciosos, demonstraram ser semelhantes ou, mais frequentemente, inferiores na nVPO2 do que na mVPO2, nos dias de amostragens pós-vacinação, com doses tanto baixas como elevadas. Embora a excreção viral da mVPO2 e da nVPO2 fosse semelhante na primeira semana após a vacinação, a percentagem de excreção no 28º dia foi significativamente inferior em ambas as candidatas à nVPO2 do que na mVPO2. Além disso, as taxas de excreção foram mais baixas após as segundas doses de mVPO2 e nVPO2, o que indica que as primeiras doses de mVPO2, bem como de cada uma das candidatas à nVPO2, induziram a imunidade intestinal..

**Estabilidade genética:** Analisaram-se também, nos estudos M2 e M5, amostras das fezes de crianças de 1 a 5 anos de idade, para determinar a estabilidade genética do vírus excretado, e os resultados foram publicados na *npj Vaccines*. Os testes de neurovirulência transgénica modificada no rato (mTgmNVT) demonstraram uma redução significativa das probabilidades de paralisia no rato com vírus obtidos de indivíduos vacinados com a nVPO2-c1, em comparação com os que foram vacinados com a mVPO2 (depois de se ajustar a razão de probabilidade [aOR]=0,001, 95% IC < 0,001, 0,121, p=0,0060). Realizou-se também a sequenciação de nova geração no genoma do poliovírus de tamanho normal excretado em fezes, para avaliar a estabilidade do genoma. A análise da NGS indicou que as modificações da nVPO2 foram retidas à medida que o vírus se ia replicando no intestino: não se detectaram polimorfismos consistentes com um aumento da virulência na S15 do domínio V da nVPO2-c1 excretada, e não se observaram mutações com impacto nas localizações K38R/Rec1 ou D53N/Hifi3 modificadas da polimerase 3D.

Do mesmo modo, amostras de fezes de bebés com 18-22 semanas nos ensaios M2 e M5 foram analisadas para a estabilidade genética e fenotípica, tendo os resultados sido publicados em The Lancet Microbe. Os mTgmNVT, mais uma vez, indicaram probabilidades significativamente reduzidas de paralisia nos ratinhos causada pelo vírus obtido de pessoas vacinadas com nVPO2, em comparação com indivíduos vacinados com a mVPO2 (aOR estimado em 4-5 log10 = 0,007 (95% IC 0,002-0,023, P<0,0001)). Após a NGS executada no ARN viral em amostras de fezes da

Análise adicional da estabilidade genética e fenotípica para as coortes de bebés publicada em *The Lancet Microbe* 

nVPO2, não foram observados quaisquer polimorfismos revertidos na região do domínio V da nVPO2 excretada. Isto contrasta com as amostras da mVPO2, que registaram uma reversão consistente no nucleotídeo 481 do domínio V, o principal local de atenuação.

**Recombinação:** mapas de cobertura foram utilizados para mapear as leituras das amostras de fezes das coortes de crianças para as principais referências virais (um vírus de referência Sabin 2, assim como um vírus Sabin 1, um vírus Sabin 3 e enterovírus não pólio). Não foram observados vírus recombinantes nas análises das coortes de crianças ou bebés.

**Informações sobre o estudo:** em 2020-2021, bebés recém-nascidos foram aleatoriamente distribuídos (2:1) para receber duas doses de nVPO2 10^5+/-0.5 CCID50 (n=220) ou um placebo (n=110) administrados aos 0-3 dias de idade e às 4 semanas.

**Segurança:** a VOPn2 revelou-se tão bem tolerada como o placebo, com eventos adversos apenas ligeiros. Não foram registados quaisquer eventos adversos graves, nem eventos adversos de especial interesse relacionados com o estudo.

**Imunogenicidade:** Duas doses da nVPO2 induziram uma taxa de seroconversão de 90%, o que levou a que 99% dos indivíduos vacinados com a nVPO2 tivessem títulos seropositivos à semana 8. Além disso, dos 16 vacinados com a nVPO2 que inicialmente não tiveram quaisquer títulos detetáveis de anticorpos do poliovírus tipo 2 à nascença, 8 (50%) tiveram títulos seropositivos à semana 4 e 16 (100%) tiveram títulos seropositivos à semana 8.

Excreção viral (eliminação): pediu-se às mães que colhessem amostras de, aproximadamente, 8 g de fezes à nascença e às semanas 2, 4, 6, 8, 10 e 12. Como se esperava, não foi observada eliminação detetável por RT-PCR de poliovírus do tipo 1, 2 ou 3 nas amostras de fezes iniciais. Contudo, foi observada eliminação à semana 2 em indivíduos vacinados com a nVPO2 (52%), assim como às semanas 4 e 6 (respetivamente, 40% e 64%), antes de diminuir gradualmente (n=1 eliminação no vacinado com a nVPO2 à semana 12). Além da duração da eliminação, foi também medida a quantidade da excreção. Observou-se que as quantidades de vírus excretados pelo grupo da nVPO2 eram baixas: apenas 17% à semana 2 (2 semanas após a dose 1) e 14% à semana 6 (2 semanas após a dose 2) eliminaram vírus suficiente para ser medido por cultura (isto é, RT-PCR positivo para o vírus tipo 2 ou, pelo menos, CCID50 do vírus nVPO2 por grama de fezes). Isto indica que não existe evidência de qualquer aumento do risco de transmissão do vírus da vacina nVPO2 para quem receba a nVPO2 como primeira vacina contra o poliovírus, em comparação com quem recebe a VIP como primeira vacina contra a pólio, antes de receber a nVPO2<sup>10</sup>.

Estudo da fase II
comparando a
nVPO2 com um
placebo numa
subpopulação
importante:
recém-nascidos
nunca vacinados
do Bangladeche

Resultados globais do ensaio publicados em The Lancet

# Que outros estudos fornecem informação útil sobre a nVPO2 (além dos estudos associados à estrutura de investigação clínica da nVPO2)?

Além dos estudos que fazem parte da estrutura clínica da nVPO2, existem outros importantes estudos sobre as principais características da nVPO2. A Tabela 3 apresenta um resumo dos estudos que demonstram a eficácia da nVPO2 no terreno e a Tabela 4 apresenta uma lista detalhada das publicações a consultar.

<sup>&</sup>lt;sup>10</sup> Consultar também: Gast C, Bandyopadhyay AS, Sáez-Llorens X, De Leon T, DeAntonio R, Jimeno J, Aguirre G, McDuffie LM, Coffee E, Mathis DL, Oberste MS, Weldon WC, Konopka-Anstadt JL, Modlin J, Bachtiar NS, Fix A, Konz J, Clemens R, Costa Clemens SA, Rüttimann R. Fecal Shedding of 2 Novel Live Attenuated Oral Poliovirus Type 2 Vaccine Candidates by Healthy Infants Administered Bivalent Oral Poliovirus Vaccine/Inactivated Poliovirus Vaccine: 2 Randomized Clinical Trials. J Infect Dis. 2022 Sep 1; 226(5): 852–861. doi: 10.1093/infdis/jiab507

### Tabela 3. Estudos que demonstram a eficácia da nVPO2 no terreno

## Avaliação da imunogenicidade da nVPO2 administrada nas campanhas de resposta a surtos: Tajiquistão 2021

### Resultados publicados em The Lancet

Para avaliar a seroprevalência do poliovírus tipo 2 nas crianças menores de 5 anos, foi realizado um estudo em 7 distritos do Tajiquistão com detecção de isolados de cVDPV2. Foram usadas gotas de sangue seco como amostras em três momentos específicos durante as visitas a unidades de saúde do distrito, as quais foram selecionadas através de uma amostragem aleatória simples sem substituição, usando o Epi Info. A visita 1 realizou-se nos dias que precederam a primeira campanha de nVPO2, a visita 2 um mês após a primeira campanha da nVPO2 (pouco antes da segunda campanha de nVPO2) e a visita 3 realizou-se um mês após a conclusão da segunda campanha. A participação nas campanhas da nVPO2 foi comunicada através de apelo aos pais. As crianças com menos de 6 anos de idade foram omitidas devido a potencial interferência com os anticorpos maternos e as crianças que não completaram as três visitas do estudo também foram excluídas.

A seropositividade para cada serotipo foi definida como o título recíproco dos anticorpos neutralizadores do poliovírus de 8 ou mais. Em termos de seroprevalência na população do estudo, após uma dose de nVPO2, a seroprevalência contra o poliovírus do tipo 2 aumentou para 77% (95% IC 70 a 82; 161/210) e após duas doses de nVPO2 a seroprevalência aumentou para 83% (77 a 88; 174 /209). Este aumento da seroprevalência foi estatisticamente significativo entre o valor inicial e após uma dose de nVPO2 (51 pontos percentuais [42 a 59]; p<0,0001), mas não entre a primeira e a segunda dose (6 pontos percentuais [-2 a 15]; p = 0,12).

A seroconversão foi definida como a mudança de seronegativo para seropositivo (a partir do título recíproco de <8 a  $\ge8$ ) em crianças com anticorpos na linha de base. A proporção de crianças que tiveram seroconversão entre as visitas 1 e 2 foi de 67% (89/132: IC 95% 59-75), entre as visitas 2 e 3 foi de 44% (20/45; 30-60) e entre as visitas 1 e 3 foi de 77% (101/132; 68-83; tabela 2). A primeira dose de nVPO2 foi mais imunogénica do que a segunda (seroconversão 67% vs. 44%; p=0,010). Verificou-se que a seroconversão variava entre os 7 distritos.

## Avaliação da imunogenicidade da nVPO2 administrada nas campanhas de resposta a surtos: Libéria 2021

### Resultados publicados em The Lancet Global Health

Para medir a seroprevalência do poliovírus tipo 2 e os títulos de anticorpos em crianças que vivem em zonas contempladas por duas campanhas de resposta a surtos com nVPO2, na Libéria, foi levado a cabo um inquérito de seroprevalência transversal e com base comunitária em crianças menores de 5 anos, mais de quatro semanas pós a conclusão da segunda campanha. Utilizou-se a metodologia de amostragem agrupada em quatro regiões geográficas da Libéria, tendo sido depois usada uma amostragem aleatória simples das famílias dentro dos agrupamentos, para identificar os participantes elegíveis. A participação nas campanhas da nVPO2 foi comunicada através do apelo aos pais, tendo sido colhidas e analisadas gotas de sangue seco como amostras . As crianças menores de 6 meses foram omitidas devido a potencial interferência com os anticorpos maternos e as crianças com doenças agudas ou crónicas ou que necessitassem de ser hospitalizadas no momento da inscrição também foram excluídas do estudo.

Dos 436 participantes com dados analisáveis, 85% informaram ter recebido duas doses de nVPO2, 10% uma dose e 5% nenhuma dose. Não foram observadas diferenças significativas entre a seroprevalência do tipo 2 nas crianças que informaram ter sido vacinadas com duas doses de nVPO2 (42% [95% IC: 36.8, 47.5%), uma dose (28%[95% IC:12.1,49.4]), ou nenhuma dose (37.5% [95% IC:8.5,75.5]). Uma história de vacinação com a VIP não estava significativamente associada à seroprevalência do tipo 2.

Potenciais explicações para os resultados da seroprevalência mais baixos do que o esperado (dados os resultados de outros estudos) podem incluir a elevada prevalência de infeções intestinais crónicas em contextos

de limitados recursos, o que pode comprometer a imunogenicidade da nVPO2<sup>11</sup> e/ou a baixa cobertura real da campanha com a nVPO2, apesar da elevada divulgação do apelo aos pais.

## Avaliação da estabilidade genética da nVPO2 durante o seu período inicial de utilização: Março-Outubro de 2021 (multipaís)

### Resultados publicados em CDC MMWR

Durante o período inicial de utilização da nVPO2 (Março-Outubro de 2021), foram identificados128 isolados de nVPO2 em amostras de fezes colhidas através da vigilância de rotina da PFA conduzida em 6 países diferentes e 123 isolados foram identificados em 39 diferentes amostras de vigilância ambiental em 7 países. Sequências do genoma total foram geradas para estes 251 isolados de nVPO2 e cada sequência dos isolados foi depois comparada com os da estirpe da vacina nVPO2. Os isolados foram classificados em uma de 9 categorias com base no seu perfil de risco e perda de mutações-chave da nVPO2 atenuadora. De entre os 251 isolados, 32 (13%) foram classificados como categoria 9 (o que significa sem alterações da nVPO2) e 213 (85%) foram classificados como categoria 8 (o que revela não existirem mutações de reversão no domínio V, nem recombinação e 0-5 substituições de VP1): Nenhum dos isolados teve alterações no local primário de atenuação (domínio V) que poderiam previsivelmente aumentar a neurovirulência. As mutações mais frequentes foram registadas nas posições do nucleotídeo que se comprovou ou inferiu diminuírem ligeiramente a atenuação, quando presentes individualmente.

Além destes isolados da nVPO2, foram analisadas, como parte deste estudo, as sequências do genoma total em 331 isolados de cVDPV2 de surtos em países geograficamente associados à nVPO2. Nenhum continha qualquer destes três nucleotídeos específicos da nVPO2 na região de codificação de capsídeos nas posições 814, 817 e 1375, o que indica que nenhum dos isolados de cVDPV2 sequenciados eram derivados de um vírus recombinante da nVPO2.

Tabela 4: Lista detalhada das publicações a consultar sobre a nVPO2

Nota: os estudos resumidos neste documento estão em negrito

| Tópico  | Título da publicação e link (se disponível)   |
|---|---|
| Descrição das modificações feitas ao genoma do vírus da nVPO2 para gerar a nVPO2 candidata 1  | Formular a Vacina Viva-Atenuada da Pólio de Modo a Evitar a Reversão para a Virulência  |
| (selecionada para desenvolvimento clínico completo<br>e Autorização da OMS para Uso de Emergência)  |   |
| Descrição das modificações feitas ao genoma do vírus da nVPO2 para gerar a nVPO2 candidata 2  | Desenvolvimento de uma nova vacina oral da pólio para a erradicação definitiva usando a desotimização do códon  |
| Resultados Globais do Estudo de Fase I (do estudo M4a, realizado em adultos saudáveis na Bélgica)   | Segurança e imunogenicidade de duas novas vacinas orais da pólio monovalentes (serótipo 2) vivas e atenuadas em adultos saudáveis: um estudo duplo cego monocêntrico da fase 1. |
| Dados adicionais de imunogenicidade sobre as respostas de anticorpos intestinais, incluindo IgA (do estudo M4a, realizado em adultos saudáveis na | Respostas dos anticorpos intestinais às 2 novas vacinas orais da pólio do tipo 2 vivas e atenuadas em adultos saudáveis na Bélgica  |

<sup>&</sup>lt;sup>11</sup> Patriarca PA, Wright PF, John TJ. Factors affecting the immunogenicity of oral poliovirus vaccine in developing countries: review. Rev Infect Dis. 1991 Sep-Oct;13(5):926-39. doi: 10.1093/clinids/13.5.926

| Tópico  | Título da publicação e <i>link</i> (se disponível)   |
|---|--|
| Bélgica)  |  |
| Resultados Globais do Estudo de Fase II<br>(Comparação entre o M4 e o M1 em adultos<br>saudáveis na Bélgica)  | Segurança e imunogenicidade de duas novas vacinas orais da pólio do tipo 2 candidatas em comparação com uma vacina oral da pólio monovalente do tipo 2 em adultos saudáveis: dois ensaios clínicos   |
| Resultados Globais de um Estudo de Fase II<br>(Comparação do M5a e M5b com o M2a e M2b em<br>bebés e crianças saudáveis no Panamá)  | Segurança e imunogenicidade de duas novas vacinas orais da pólio do tipo 2 candidatas em comparação com uma vacina oral da pólio monovalente do tipo 2 em crianças e bebés: dois ensaios clínicos  |
| Análise adicional da excreção viral (das coortes de bebés do estudo de Fase II, comparando o M5a e M5b ao M2a e M2b em bebés e crianças saudáveis no Panamá)  Estabilidade genética (comparação das coortes de crianças do estudo da mVPO2 M3 de Fase IV na Lituânia com as coortes de adultos dos estudos M4a de Fase I e M4 de Fase II da nVPO2 na Bélgica)  Análise da estabilidade genética e da recombinação preliminar (das coortes de crianças do estudo de Fase II, comparando o M5a e M5b ao M2a e M2b | Excreção fecal de duas novas vacinas orais da pólio do tipo 2 vivas e atenuadas candidatas por bebés saudáveis a quem foram administradas a vacina oral da pólio bivalente/a vacina inativada da pólio: 2 estudos clínicos randomizados  Avaliação das modificações genéticas e da neurovirulência dos vírus excretados da vacina Sabin e da nova vacina oral da pólio do tipo 2  Avaliação da estabilidade da vacina Sabin atenuada e duas novas vacinas orais da pólio do tipo 2 em crianças |
| em bebés e crianças saudáveis no Panamá)  Análise da estabilidade genética e fenotípica (das coortes de bebés do estudo da Fase II comparando o M5a e o M5b ao M2a e M2b em bebés e crianças saudáveis no Panamá)   | Estabilidade genética e fenotípica dos poliovírus excretados em bebés que tomaram a nova vacina oral da pólio do tipo 2 ou a vacina Sabin do tipo 2 no Panamá: uma análise de dois ensaios clínicos  |
| Resultados gerais dos ensaios clínicos (do ensaio da Fase II, no Bangladeche, em recém-nascidos nunca vacinados)  | Avaliação da segurança, imunogenicidade e excreção fecal da nova vacina oral da pólio do tipo 2 em recém-nascidos saudáveis no Bangladeche: um ensaio clínico randomizado e controlado da fase 2   |
| Estudo de avaliação da imunogenicidade da nVPO2 administrada nas campanhas de resposta a surtos: Tajiquistão 2021   | Avaliação das respostas serológicas após as campanhas de vacinação com a nova vacina oral da pólio do tipo 2: um estudo baseado nas populações do Tajiquistão em 2021  |
| Estudo de avaliação da imunogenicidade da nVPO2 administrada nas campanhas de resposta a surtos: Libéria 2021   | Anticorpos do poliovírus após duas rondas de campanhas com uma nova vacina oral da pólio do tipo 2 na Libéria: um estudo de seroprevalência agrupado e baseado nas populações  |
| Estudo de avaliação da estabilidade genética da nVPO2 durante o seu período inicial de utilização:  | Caracterização genética dos vírus da nova vacina oral da pólio do tipo 2 durante a fase inicial de utilização ao abrigo  |

| Tópico   | Título da publicação e <i>link</i> (se disponível)  |
|--|---|
| Março-Outubro de 2021 (multipaíses)  | da autorização para uso de emergência — mundial, Março—<br>Outubro de 2021  |
| Avaliação da heterogenicidade genética da nVPO2 através da aplicação do sequenciamento de nova geração (NGS) em testes dos lotes da vacina | Avaliação e validação do sequenciamento de nova geração para apoiar o lançamento de lotes de uma nova vacina oral da pólio do tipo 2  |
| Resumo do percurso utilizado para lançamento da nVPO2 ao abrigo do protocolo EUL   | Facilitar o lançamento acelerado da vacina para Emergências de Saúde Pública de Dimensão Internacional (PHEIC): experiência com a nova vacina oral de pólio do tipo 2 (nVPO2) |
| Resumo do desenvolvimento clínico da nVPO2 e lançamento mundial  | Nova ferramenta para erradicar um flagelo antigo: a história da nova vacina oral da pólio do tipo 2   |

### O que demonstrou a investigação sobre a nVPO2 acerca da mVPO2?

Além de demonstrarem uma segurança, imunogenicidade e aumento da estabilidade genética comparáveis entre a nVPO2 e a mVPO2, os ensaios da nVPO2 também acrescentaram evidências significativas ao conjunto de dados que revelam que a mVPO2 é uma vacina segura e imunogénica. Além dos estudos referidos neste documento, os estudos sobre a mVPO2 que foram realizados mas não usados nos ensaios de comparação também reforçaram a segurança e a imunogenicidade da mVPO2. Um exemplo disso é o estudo M3 realizado na Lituânia que avaliou crianças vacinadas com a VIP em comparação com uma dose de mVPO2 e demonstrou a capacidade da mVPO2 para induzir imunidade intestinal e conferir seroproteção contra o poliovírus do tipo  $2^{12}$ .

### Passos seguintes e outras informações

Este resumo será atualizado à medida que os estudos forem sendo concluídos e/ou sempre que houver mais informação publicamente disponível. Entretanto, para consultar toda a informação disponível sobre a nVPO2, incluindo o relatório de avaliação da recomendação para uso da nVPO2 ao abrigo do protocolo EUL, queira visitar a página web da nVPO2 no website GPEI: <a href="http://polioeradication.org/nVPO2">http://polioeradication.org/nVPO2</a>. Poderá igualmente escrever para <a href="mailto:nOPV2@who.int">nOPV2@who.int</a> e colocar as suas dúvidas.

<sup>&</sup>lt;sup>12</sup> Para mais informações, ver: Bandyopadhyay AS, Gast C, Brickley EB, Rüttimann R, Clemens R, Oberste MS, Weldon WC, Ackerman ME, Connor RI, Wieland-Alter WF, Wright P, Usonis V. Um estudo aleatório da fase 4 sobre a imunogenicidade e segurança na sequência da administração de uma vacina oral monovalente Sabin do tipo 2 contra a poliomielite em crianças vacinadas com a VIP na Lituânia. J Infect Dis. 2020 Jul 4: jiaa390. doi: 10.1093/infdis/jiaa390.