

## nVOP2: Resumo do desenvolvimento clínico

### O que é a nVOP2 e por que razão é necessária?

As vacinas orais contra a poliomielite (VOP), que são usadas para prevenir a doença nos países por ela afetados e nos países de risco, contêm estirpes atenuadas (enfraquecidas) do poliovírus vivo. O vírus enfraquecido da vacina induz imunidade protetora contra a poliomielite paralisante, através da geração de anticorpos. Adicionalmente, replica-se no intestino humano e é excretado (expelido) em primeiro lugar, 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—oferecendo imunização secundária ou “passiva” contra o poliovírus.

Contudo, em circunstâncias raras, os vírus das vacinas VOP podem sofrer mutações de tal forma que se tornam poliovírus virulentos, diferentes da forma selvagem do poliovírus na sua composição genética, mas causando doença tal como o poliovírus<sup>12</sup>. Como estes poliovírus são derivados do vírus da vacina, são designados de poliovírus derivados da vacina, ou VDPV. Nas zonas com uma imunidade da população aos poliovírus persistentemente baixa, os VDPV podem circular entre as pessoas de uma comunidade, sendo, por isso, designados de **poliovírus circulantes derivados da vacina, ou cVDPV**<sup>3</sup>.

A nova vacina oral da pólio do tipo 2, ou nVOP2, é uma versão modificada da vacina oral da pólio monovalente do tipo 2 (VOPm2), a vacina oral que é atualmente utilizada para responder aos surtos de cVDPV do tipo 2. A nVOP2 é semelhante à VOPm2, mas com maior estabilidade que lhe é conferida através de modificações aos pontos-alvo no genoma da estirpe da vacina. É provável que a maior estabilidade genética da vacina reduza o risco de poliomielite paralisante associada à vacina (VAPP), podendo igualmente diminuir a probabilidade de doença causada por cVDPV do tipo 2, ao mesmo tempo que mantém a proteção de imunidade que é conferida pela vacina. Garantirá que os benefícios associados ao uso de uma vacina oral da pólio (i.e., imunização passiva) pode continuar, ao mesmo tempo que diminui em grande parte a probabilidade de mutações que conduzem à virulência do vírus da vacina, o que significa que a nVOP2 pode ajudar a reduzir o risco de surtos continuados de cVDPV2.

### Como foi desenvolvida a nVOP2?

As primeiras atividades de desenvolvimento da nVOP2 começaram há quase dez anos e foram lideradas por um consórcio de peritos que já anteriormente tinham conduzido estudos para compreender a base molecular da

---

<sup>1</sup> VDPV são definidos como estirpes do vírus da VOP que são > 1% divergentes (ou >= 10 mudanças nos nucleotídeos, para os tipos 1 e 3) ou > 0,6% divergentes (>= 6 mudanças nos nucleotídeos, para o tipo 2) da estirpe correspondente de VOP na região genómica completa de VP1. Fonte: Global Polio Eradication Initiative. Classification and reporting of vaccine-derived polioviruses (VDPV): GPEI guidelines. Geneva: World Health Organization; 2016 ([http://polioeradication.org/wp-content/uploads/2016/09/Reporting-and-Classification-of-VDPVs\\_Aug2016\\_EN.pdf](http://polioeradication.org/wp-content/uploads/2016/09/Reporting-and-Classification-of-VDPVs_Aug2016_EN.pdf), acedida em 3 de Janeiro de 2021). Notar 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. Epub 2016 Nov 21. PMID: 27866483.)

<sup>2</sup> Nota: Isto difere da pólio paralisante associada à vacina, ou VAPP. VAPP é um evento adverso raro associado à vacinação contra a pólio que ocorre nos receptores de VOP ou nos seus contactos próximos. O risco de VAPP é maior depois da primeira dose e diminui acentuadamente com a administração das doses seguintes. São poucas as evidências da circulação do vírus depois de casos de VAPP cases. Fonte: Lopalco PL, 2017.

<sup>3</sup> cVDPV são definidos como isolados de VDPV para os quais existem evidências da transmissão entre pessoas na comunidade. Mais especificamente, são VDPV geneticamente ligados que são isolados: i) de, pelo menos, duas pessoas (não necessariamente casos de PFA), que não são contactos diretos (i.e., famílias), ii) de um indivíduo e uma ou mais amostras de vigilância ambiental (VA), ou iii) de duas ou mais amostras de VA, se tiverem sido colhidas em mais de um ponto de colheita de VA distinto (sem sobreposição de áreas de captação) ou de um ponto, se a colheita for feita com um intervalo de mais de dois meses. Fonte: Global Polio Eradication Initiative. Classification and reporting of vaccine-derived polioviruses (VDPV): GPEI guidelines. Geneva: World Health Organization; 2016 ([http://polioeradication.org/wp-content/uploads/2016/09/Reporting-and-Classification-of-VDPVs\\_Aug2016\\_EN.pdf](http://polioeradication.org/wp-content/uploads/2016/09/Reporting-and-Classification-of-VDPVs_Aug2016_EN.pdf), accessed 3 January 2021).

atenuação das estirpes da VOP, assim como as mutações genéticas que tinham levado estas estirpes das vacinas a tornarem-se virulentas, em alguns casos<sup>4</sup>. Estes conhecimentos foram reunidos para desenvolver estirpes da vacina nVOP2 que preservavam as características essenciais da vacina VOPm2 (i.e., atenuação, características antigénicas e imunogénicas), ao mesmo tempo que aumentavam a sua estabilidade genética (i.e., reduzindo o risco de o vírus da vacina perder a sua atenuação).

Um estirpe da vacina nVOP2 (frequentemente designada de nVOP2 candidata 1 ou c1) foi selecionada, na sequência de uma avaliação exaustiva da informação pré-clínica, clínica e de fabrico sobre todas as vacinas candidatas. A estirpe selecionada transporta cinco principais modificações ao genoma (comparada com a estirpe da vacina VOPm2). Estas modificações foram testadas através de vários métodos pré-clínicos (e.g., passagem seriada, ensaios de cultura de células usados para estimar a sensibilidade às temperaturas, testes em modelos de ratinhos transgénicos), antes de se iniciar o desenvolvimento clínico em 2017. Mais informações sobre as modificações à estirpe selecionada da nVOP2 são apresentadas na Tabela 1 abaixo, para referência<sup>5</sup>.

**Tabela 1. Modificações ao genoma viral da VOPm2 que foram feitas para gerar a estirpe da nVOP2 selecionada para desenvolvimento clínico completo e para candidatura à autorização para utilização de emergência (EUL)**

Modificação	Fundamentação científica
<b>1:</b> Uma estrutura de haste e ansa do ARN restruturada, geneticamente estabilizada na zona não codificadora 5', conhecida como domínio V ou <i>domV</i> , chamada <b>S15domV</b>	Este sítio é o principal determinante da atenuação da VOP2 e serve muitas vezes como “guardião” que conduz a outras mutações. Para o vírus VOPm2, há uma mutação específica A-para-G no nucleotídeo 481 que resulta uma maior tolerância às temperaturas e torna o vírus mais virulento. O S15domV geneticamente estabilizado foi concebido para evitar perda da atenuação através de mutações de ponto único no domínio V.
<b>2 e 3:</b> Deslocação e modificação do cre (elemento de replicação que atua em cis), chamado <b>cre5</b> , dentro da região não traduzida 5'	Evitar a substituição da nVOP2 <i>domV</i> modificada e atenuadora acima descrita pelo domV não atenuado de outro vírus através de um evento de recombinação único.
<b>4 and 5:</b> Introdução de duas substituições de aminoácidos (D53N e K38R) na polimerase ARN dependente de ARN viral (3Dpol)	Limitar a capacidade adaptativa do vírus, reduzindo a taxa de mutação e a frequência da recombinação.

<sup>4</sup> Os parceiros do programa nVOP2 são: PT Bio Farma, the University of Antwerp, Fighting Infectious Diseases in Emerging Countries (FIDEC), icddr, PATH, the University of California, San Francisco, the UK National Institute for Biological Standards and Control, the US Centers for Disease Control and Prevention, the US Food and Drug Administration, and the partner agencies of the Global Polio Eradication Initiative (World Health Organization, Rotary, US Centers for Disease Control and Prevention, UNICEF, the Bill & Melinda Gates Foundation, and Gavi).

<sup>5</sup> Como irá ser descrito mais adiante neste documento, há duas vacinas candidatas nVOP2 que entraram em desenvolvimento clínico em 2017. As modificações descritas nesta tabela dizem respeito à vacina candidata 1 da nVOP2, que acabou por ser selecionada para continuar o desenvolvimento clínico e ser submetida para EUL. Na candidata 2, as modificações silenciosas não codificadoras desenvolvidas dentro 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 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 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. *NPJ Vaccines*. 2020 Mar 20; 5:26. doi: 10.1038/s41541-020-0176-7. PMID: 32218998; PMCID: PMC7083942.

### Qual foi o quadro de investigação clínica usado para testar a nVOP2 e compará-la com a VOPm2?

O quadro de desenvolvimento clínico da nVOP2 foi concebido não apenas para avaliar a segurança, imunogenicidade e estabilidade genética da nVOP2 em várias populações, mas também para fazer uma avaliação comparativa entre a nVOP2 e a VOPm2.

O quadro avaliou a nVOP2 em diferentes populações, culminando nas populações em estudo que representavam mais de perto a população-alvo da nVOP2: crianças e bebés com história de vacinação com VOP e VIP. Nos ensaios que comparavam a VOPm2 com a nVOP2, a nVOP2 é comparada com grupos de controlo históricos que receberam a vacina autorizada VOPm2, usando desenhos de estudo semelhantes. Mais do que ensaios simultâneos, os ensaios de controlo históricos foram realizados com VOPm2 em 2015-2016 para futura comparação com nVOP2. Isso foi feito antes das orientações para contenção da VOPm2 que entrariam em vigor em 2016, devido à retirada da vacina dos calendários nacionais de vacinação, que excluíam a VOPm2 da sua utilização em ensaios clínicos<sup>6</sup>.

O número de sujeitos incluídos em cada estudo para o grupo de comparação foi determinado para garantir um poder estatístico suficiente para retirar conclusões sobre se tinham sido cumpridos os critérios de não inferioridade em comparação com a VOPm2. Uma característica única dos ensaios é o longo seguimento e a amostragem de fezes: os bebés foram seguidos durante, aproximadamente, 6 meses depois da vacinação, para avaliação da segurança a longo prazo. Adicionalmente, foram recolhidas entre 14 e 28 amostras de fezes por sujeito nos diferentes estudos, o que permitiu uma avaliação detalhada da eliminação e estabilidade genética. Esta escala de amostragem sem precedentes e o nível de rigor em estudos deste tipo foi implementada para ajudar a gerar a base de evidências mais robusta possível e garantir a confiança nas conclusões do estudo.

A tabela abaixo constitui um retrato dos aspetos mais relevantes do quadro clínico e descreve estudos atuais ou futuros adicionais que ainda irão iniciar-se e/ou ser concluídos.

**Tabela 2. Retrato do quadro de desenvolvimento clínico da nVOP2**

<b>2017</b>	<b>Fase 1, Bélgica:</b> Segurança, imunogenicidade, excreção viral e estabilidade genética de duas vacinas candidatas nVOP2 em adultos com histórias de vacinação apenas com VIP sob contenção
<b>2018-2019</b>	<b>Fase II, Bélgica:</b> Segurança, imunogenicidade, excreção viral e estabilidade genética de duas vacinas candidatas nVOP2 em adultos com histórias de vacinação que incluem tanto VIP como VOP, comparando com os grupos de controlo históricos da VOPm2 (sujeitos VOP) ou placebo (sujeitos VIP)
<b>2018-2019</b>	<b>Fase II, Panamá:</b> Segurança, imunogenicidade, excreção viral e estabilidade genética de duas vacinas candidatas nVOP2 em crianças e bebés com histórias de vacinação que incluem tanto a VIP como a VOP, em comparação com os grupos de controlo históricos da VOPm2
<b>2020-2021</b>	<b>Fase II, Bangladesh:*</b> Segurança e imunogenicidade das vacinas candidatas selecionadas de nVOP2 em bebés não imunizados
	<b>Fase II, Bangladesh:*</b> Segurança e imunogenicidade da candidata selecionada nVOP2 coadministrada com VOPb em bebés
<b>2021</b>	<b>Fase III, Gâmbia:*</b> Segurança, imunogenicidade e consistência lote a lote da candidata selecionada nVOP2

<sup>6</sup> As orientações para a contenção entraram em vigor em 2016, depois da “mudança” da VOPt para a VOPb. Ver: <sup>6</sup> World Health Organization. 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. 2014. [http://polioeradication.org/wp-content/uploads/2016/12/GAPIII\\_2014.pdf](http://polioeradication.org/wp-content/uploads/2016/12/GAPIII_2014.pdf)

\*Nota: Um asterisco na tabela acima significa que o estudo está em curso ou ainda não começou.

## O que demonstraram estes ensaios clínicos em termos de segurança, imunogenicidade e estabilidade genética da nVOP2?

As principais conclusões dos estudos são apresentadas abaixo. A Tabela 3 apresenta um resumo dos resultados de cada ensaio, para referência.

**Segurança:** Os dados destes estudos indicam que nVOP2 é bem tolerada em adultos, crianças pequenas e bebês. Não foram identificados quaisquer problemas 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 neutralizadores. A não inferioridade para a seroproteção foi estabelecida tanto para as doses de baixa potência como para as de alta potência da nVOP2 (isto é, não houve diferenças significativas nas taxas de seroconversão entre a nVOP2 e a VOPm2). Em todos os estudos, a nVOP2 demonstrou respostas robustas do sistema imunitário com elevadas taxas de seroconversão que eram comparáveis às da VOPm2.

**Seleção de vacinas candidatas:** A segunda das duas estirpes das candidatas nVOP2 quase falharam o critério de não inferioridade para a imunogenicidade (especificamente, a seroproteção) na dose mais baixa; e, por isso, esta estirpe da candidata (candidata 2) não foi avançada para continuar o desenvolvimento clínico, nem para candidatura à OMS para Autorização para Utilização de Emergência (EUL).

**Estabilidade genética:** Os dados obtidos até à data indicam uma maior estabilidade genética da nVOP2, quando comparada com a da VOPm2. Para avaliar a estabilidade, os investigadores usaram um método comum para avaliar a perda de atenuação do vírus da vacina: modelos de ratinhos derivados do ensaio de lançamento de lotes de VOP da OMS que são usados para avaliar a neurovirulência dos poliovírus (isto é, medir as taxas de paralisia em ratinhos transgênicos após inoculação intra-espinal do vírus eliminado amplificado). Usando o modelo de ratinhos, foi possível comparar os vírus da vacina isolados das fezes dos participantes após vacinação com a VOPm2 ou nVOP2. Nos participantes que receberam a VOPm2, o vírus da vacina eliminado causa, normalmente, elevadas taxas de paralisia no modelo de ratinhos após, aproximadamente, 7 dias. Pelo contrário, a candidata nVOP2 selecionada, candidata 1, revela uma paralisia relativamente limitada nos ratinhos associada às amostras de fezes colhidas nos estudos, independentemente da idade dos participantes no estudo (adultos e crianças, aguardando-se dados adicionais sobre bebês).

**Eliminação:** nos bebês, a taxa de transmissão da nVOP2 foi comparável à VOPm2 no pico da transmissão (primeiras 2 semanas). Contudo, a proporção de bebês que eliminaram a nVOP2 foi inferior aos controlos históricos da VOPm2 à semana 4, indicando uma duração da transmissão provavelmente de menor duração.

**Tabela 3. Principais ensaios da nVOP2: Resumo dos resultados de cada ensaio**

Ensaio	Resumo e principais resultados
nVOP2 Fase I, Bélgica <a href="#">Resultados globais dos ensaios</a>	<b>Informações sobre o estudo:</b> Em 2017, 30 sujeitos adultos com história de vacinação apenas com VIP foram vacinados com uma dose elevada ( $10^6$ CCID <sub>50</sub> ) de uma das duas vacinas candidatas nVOP2. <b>Segurança:</b> Ambas as candidatas nVOP2 foram bem toleradas pelos adultos com história anterior de vacinação com VIP e, portanto, não foram notificados eventos adversos graves <sup>7</sup> .

<sup>7</sup> Nota: um evento adverso grave é definido como qualquer ocorrência médica negativa que, em qualquer dose: resulte em morte; requiera internamento hospitalar ou prolongamento da hospitalização; resulte em deficiência ou incapacidade persistente ou significativa; constitua uma ameaça à vida; resultem anomalia congénita ou malformações à nascença. O termo “grave” não é sinónimo de sério. Em inglês, “grave” é usado para descrever a intensidade (gravidade) de um evento específico (como ligeiro, moderado ou grave); contudo, o evento em si pode ser de significância médica relativamente pequena (como fortes dores de cabeça). A seriedade (não a gravidade), que se baseia em critérios de resultados ou ação no paciente/evento, serve como guia para definir as obrigações de

<p><i>publicados em The Lancet</i></p> <p><i>Dados adicionais sobre as respostas dos anticorpos intestinais (IgA) publicados no Journal of Infectious Diseases</i></p>	<p><b>Imunogenicidade:</b> Ambas as vacinas candidatas nVOP2 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. Adicionalmente, para ambas as candidatas, observou-se um aumento modesto mas detetável no total, assim como específico do poliovírus e anticorpos IgA, após medição direta dos títulos de anticorpos nas amostras de fezes dos participantes.</p> <p><b>Excreção viral (eliminação):</b> o vírus da vacina foi detetado nas fezes de todos os 15 sujeitos que receberam a candidata 1 e 13 (87%) daqueles que receberam a candidata 2. A eliminação parou numa mediana de 23 dias após a administração da candidata 1 e 12 dias após a administração da candidata 2.</p> <p><b>Estabilidade genética:</b> os testes das amostras de fezes dos participantes para a neurovirulência em modelos de ratinhos não revelaram evidências de maior virulência no domínio V da região não traduzida 5', o local da primeira determinante da atenuação para a Sabin VOP2 (nucleotídeo 481).</p>
<p><b>nVOP2 Fase II, Bélgica, em comparação com os controlos históricos da VOPm2 Fase IV (todos grupos de adultos)</b></p> <p><i>Resultados publicados em The Lancet</i></p>	<p><b>Informações sobre o estudo:</b> Em 2018-19, adultos com história de vacinação com a VOP receberam uma ou duas doses elevadas de uma das duas vacinas candidatas nVOP2 (n=50 para cada um dos quatro grupos). Os adultos com história de vacinação apenas com VIP receberam duas doses elevadas da candidata 1 nVOP2 (n=17), duas doses elevadas da candidata 2 nVOP2 (n=16) ou um placebo (n=17). Para estabelecer a não inferioridade à VOPm2, os resultados dos grupos de estudo foram comparados com 100 adultos que tinham sido vacinados em 2016 com uma ou duas doses normais de VOPm2. Como aconteceu com os grupos de estudo da nVOP2, estes grupos de controlo VOPm2 tinham histórias de vacinação que incluíam tanto a VIP como a VOP.</p> <p><b>Segurança:</b> a VOPm2 e ambas as candidatas nVOP2 foram bem toleradas pelos participantes, sem efeitos adversos graves ou desistências que tenham sido determinadas como estando relacionadas com a vacinação.</p> <p><b>Imunogenicidade:</b> As taxas de seroproteção foram elevadas no ponto de partida e após a vacinação com ambas as candidatas nVOP2 e demonstraram não inferioridade à VOPm2. Os títulos medianos dos anticorpos seroprotetores foram semelhantes em todos os coortes vacinados, quer com nVOP2 ou VOPm2.</p> <p><b>Excreção viral (eliminação):</b> a VOPm2 e ambas as candidatas nVOP2 foram eliminadas nas fezes a um ritmo semelhante entre os participantes com história de vacinação anterior com a VOP e virtualmente todos os participantes no estudo tinham deixado de eliminar 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). Depois da segunda dose, o número de receptores da vacina que eliminaram e a magnitude da excreção viral foram mais baixas do que depois da primeira dose, indicando que uma dose de qualquer uma das candidatas nVOP2 tinha induzido imunidade intestinal em receptores que anteriormente apenas tinham sido vacinados com a VIP.</p> <p><b>Estabilidade genética:</b> Consistentemente com os resultados da Fase I do estudo, a sequenciação do vírus da vacina em amostras de fezes dos participantes não revelou qualquer reversão no local de atenuação primária geneticamente estabilizada (domínio V) para qualquer uma das candidatas nVOP2.</p>
<p><b>nVOP2 Fase II, Panamá (crianças)</b></p>	<p><b>Informações sobre o estudo:</b> Em 2018-19, foram feitos estudos para comparar as candidatas nVOP2 e VOPm2 em crianças e bebés. A história de vacinação em ambos os grupos nVOP2 e</p>

<p>e bebés), comparando com os controlos históricos da VOPm2 Fase IV (crianças e bebés) <a href="#">Resultados publicados na revista <i>The Lancet</i></a></p>	<p>nos grupos de controlo históricos da VOPm2 foi a completa imunização contra a poliomielite com qualquer uma das vacinas VOPT ou VIP.</p> <p><i>Crianças:</i> 101 crianças com 1 a 5 anos de idade foram vacinadas com duas doses elevadas de uma das duas candidatas nVOP2. Os resultados destes grupos foram comparados com um grupo de controlo histórico de 50 crianças com 1 a 5 anos de idade vacinadas com duas doses normais de VOPm2, em 2015-2016.</p> <p><i>Bebés:</i> 574 bebés de 18 a 22 semanas de idade foram vacinados com uma dose baixa ou uma dose elevada de uma das duas vacinas candidatas nVOP2; um subgrupo de cada um destes grupos (n=50 em cada grupo, com dose baixa ou elevada, totalizando 200 sujeitos) recebeu uma segunda dose. Os resultados destes grupos foram comparados com 110 bebés de 18 a 22 semanas de idade vacinados em 2015-2016 com uma dose de VOPm2, tendo um subgrupo desse subgrupo (n=50) recebido uma segunda dose de VOPm2.</p> <p><b>Segurança:</b> a VOPm2 e ambas as candidatas nVOP2 foram bem toleradas em todos os estudos de coortes e não foram registados eventos adversos graves como causalmente associados à vacinação.</p> <p><b>Imunogenicidade:</b> O critério estabelecido da não inferioridade para a seroproteção de bebés ao dia 28 foi cumprido para todas as candidatas nVOP2 de dose baixa e dose elevada, após uma dose, excepto para a dose baixa da candidata 2 da nVOP2. Após uma segunda dose da vacina, tanto as taxas de seroproteção como as da seroconversão foram uniformemente elevadas em todos os grupos da candidata nVOP2.</p> <p><b>Excreção viral (eliminação):</b> a análise de amostras de fezes estava em curso no momento da publicação do estudo, mas os dados preliminares indicavam que, embora as proporções de eliminação ao dia 7 fossem semelhantes para a VOP2 monovalente e ambas as candidatas nVOP2, foi evidente uma taxa significativamente mais baixa de eliminação para as candidatas nVOP2, em comparação com a VOP2 monovalente em bebés, ao dia 28.</p> <p><b>Estabilidade genética:</b> a análise de amostras de fezes estava em curso no momento da apresentação e publicação do manuscrito; os dados completos sobre a eliminação e a estabilidade genética serão publicados separadamente e esta tabela será então atualizada.</p>
--	--

### O que demonstraram sobre a VOPm2 os ensaios realizados como parte do desenvolvimento clínico da nVOP2?

Além de demonstrarem uma segurança, imunogenicidade e aumento da estabilidade genética comparáveis da nVOP2 versus VOPm2, estes ensaios também acrescentaram evidências significativas ao conjunto de dados que revelam que a VOPm2 é uma vacina segura e eficaz. Outros estudos sobre a VOPm2 que fazem parte do quadro de desenvolvimento clínico da nVOP2, mas não são discutidos neste documento porque não foram usados em ensaios comparativos, também reforçaram a segurança e a imunogenicidade da VOPm2. Um exemplo disso é um estudo realizado na Lituânia que comparou crianças vacinadas com a VIP e a VOPm2 e demonstrou a capacidade da VOPm2 para induzir imunidade intestinal e conferir seroproteção contra o poliovírus do tipo 2<sup>8</sup>.

### Passos seguintes e outras informações

Este documento será atualizado à medida que os estudos forem sendo concluídos e/ou à medida que houver mais informação pública. Entretanto, para consultar toda a investigação científica e os dados sobre a nVOP2, incluindo todas as publicações revistas por pares e o relatório de avaliação da recomendação da nVOP2 para a EUL, queira visitar a página *web* da nVOP2 do *website* GPEI: <http://polioeradication.org/nVOP2>. Poderá igualmente escrever para [nVOP2@who.int](mailto:nVOP2@who.int) e colocar as suas dúvidas.

<sup>8</sup> Para mais informações, ver: Bandyopadhyay AS, Gast C, Brickley EB, Rüttimeann 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 avaliação de uma vacina oral monovalente do tipo 2 de Sabin contra a poliomielite em crianças vacinadas com a VIP na Lituânia. *J Infect Dis.* 2020 Jul 4: jiaa390. doi: 10.1093/infdis/jiaa390. Epub ahead of print. PMID: 32621741.