

Documento 1:

Análise crítica dos Estudos Clínicos



Análise Crítica de Estudos Clínicos

Produto	Vacina adsorvida COVID-19 (inativada)
Versão	1.0 de 15 de Junho de 2020

CONFIDENCIAL

As informações confidenciais contidas neste documento são fornecidas dentro do processo regulatório. A sua aceitação deste documento se caracteriza em um acordo no qual você se compromete a não revelar as informações aqui contidas para outras partes sem a autorização por escrito do Instituto Butantan ou dos seus representantes autorizados.

Instituto Butantan
Av. Vital Brasil, 1500, Butantã
São Paulo – SP 05503-900 – Brasil
Fone: (11) 2627 9372 – Fax: (11) 2627 9375

1	INFORMAÇÃO ADMINISTRATIVA	3
1.1	Nome do produto (Farmacopeia Brasileira ou equivalente)	3
1.2	Patrocinador	3
1.3	Equipe de desenvolvimento	3
1.4	Histórico de versões	3
2	ANÁLISE CRÍTICA	3
2.1.	Apresentação das análises	3
3	ESTUDOS CLÍNICOS	5
3.1.	Vacina SARS-CoV-2 (Célula Vero) inativada da Sinovac	5
3.1.1.	Estudos de Imunogenicidade e Segurança da vacina SARS-CoV-2 (Célula Vero) da Sinovac	5
4	CONSIDERAÇÕES FINAIS	8
5	REFERÊNCIAS	8
6	ANEXOS	10

1 INFORMAÇÃO ADMINISTRATIVA

1.1 Nome do produto (Farmacopeia Brasileira ou equivalente)

Vacina adsorvida COVID-19 (inativada)

1.2 Patrocinador

Instituto Butantan

1.3 Equipe de desenvolvimento

Representante do Patrocinador Diretor Médico de Pesquisa Clínica:		Ricardo Palacios	
Desenvolvimento Clínico	Monica Tilli Reis Pessoa Conde Roberta de Oliveira Piorelli	Operações Clínicas	Ana Paula Batista
Estatística	Elizabeth González Patiño	Administração de base de dados	Joane Prado

1.4 Histórico de versões

Versão	Data	Comentário
1.0	15-Jun-2020	Versão inicial apresentada a ANVISA

2 ANÁLISE CRÍTICA

2.1. Apresentação das análises

A síndrome respiratória aguda grave (SARS), doença respiratória emergente causada pelo coronavírus SARS (SARS-CoV) tem sido uma ameaça à saúde pública em todo o mundo (Drosten et al., 2003; Kuiken et al., 2003). De novembro de 2002 até o final de julho de 2003, foram relatados 8096 casos de SARS, e 774 dos pacientes infectados morreram (WHO, 2004).

A ameaça da SARS está longe de ser erradicada (Lin et al., 2007). Para evitar futura recorrência da SARS, numerosos grupos vêm se dedicando à pesquisa e ao desenvolvimento de uma vacina através de diferentes maneiras, incluindo vacinas inativadas, de vetor viral, recombinantes e de DNA (Marshall et al., 2004; Zhang et al., 2004; Xiong et al., 2004; Bukreyev et al., 2004; Bshit et al., 2004; Zhao et al., 2004), e anticorpos neutralizantes contra SARS-CoV foram induzidos em animais experimentais com sucesso por vários candidatos vacinais (Lin et al., 2007).

Em maio de 2004, a vacina SARS-CoV inativada desenvolvida pela Sinovac Biotech Co. Ltd (Pequim, China) foi autorizada pelo *China State Food and Drug Administration* (SFDA) a entrar em ensaio clínico de fase I pela primeira vez em todo o mundo. Um total de 36 adultos saudáveis foi inscrito nesta investigação realizada em Pequim e, no geral, a vacina SARS-CoV inativada foi bem tolerada por humanos e, embora o número de participantes tenha sido relativamente pequeno, as taxas de soroconversão satisfizeram os critérios estabelecidos para a avaliação de imunogenicidade da fase I do ensaio clínico (Lin et al., 2007).

No final de 2019, um novo coronavírus foi identificado como a causa de um conjunto de casos de pneumonia em Wuhan, uma cidade na província de Hubei, na China. Ele se espalhou rapidamente, resultando em uma epidemia em toda a China, seguida por um número crescente de casos em outros países do mundo (McIntosh, 2020). A Organização Mundial da Saúde declarou o surto da doença causada pelo coronavírus em 2019, denominada COVID-19, como uma Emergência Internacional em Saúde Pública em 30 de janeiro de 2020 e, uma pandemia em 11 de março de 2020 (Q. Gao et al., 2020).

SARS-CoV-2, o vírus causador da pandemia em andamento, juntamente com o SARS-CoV e o MERS-CoV constituem as três espécies com maior risco de morte entre todos os coronavírus humanos e drogas antivirais específicas ou vacinas contra o recém emergente SARS-CoV-2 não estão disponíveis e, portanto, a urgência no desenvolvimento de vacinas é de vital importância para coibir a pandemia e prevenir novos surtos virais (Q. Gao et al., 2020).

3 ESTUDOS CLÍNICOS

A seguir, serão apresentados os principais estudos clínicos da vacina SARS-CoV-2 (Célula Vero) inativada Sinovac Biotech Co. Ltd..

3.1. Vacina SARS-CoV-2 (Célula Vero) inativada da Sinovac

3.1.1. Estudos de Imunogenicidade e Segurança da vacina SARS-CoV-2 (Célula Vero) inativada da Sinovac

Ensaio clínico	Código do protocolo: PRO-nCOV-1001
Título dos ensaios clínicos	2020: Randomized, Double-blind, Placebo-controlled Clinical Trial, to Evaluate Safety and Immunogenicity of SARS-CoV-2 Vaccine (Vero cell), Inactivated in Healthy Adults Aged 18-59 Years
Publicação	Qiang Gao, Linlin Bao, Haiyan Mao, Lin Wang, Kangwei Xu, Minnan Yang, Yajing Li, Ling Zhu, Nan Wang, Zhe Lv, Hong Gao, Xiaoqin Ge, Biao Kan, Yaling Hu, Jiangning Liu, Fang Cai, Deyu Jiang, Yanhui Yin, Chengfeng Qin, Jing Li, Xuejie Gong, Xiuyu Lou, Wen Shi, Dongdong Wu, Hengming Zhang, Lang Zhu, Wei Deng, Yurong Li, Xuejie Gong, Jinxing Lu, Changgui Li, Xiangxi Wang, Weidong Yin, Yanjun Zhang, Chuan Qin. Development of an inactivated vaccine candidate for SARS-CoV-2. Science 10.1126/science.abc1932 (2020)
Participação de Centros no Brasil	Sim () Não (x)
Quantidade planejada de participantes	Fase I – 144 participantes Fase II – 600 participantes
Quantidade analisada de participantes	Fase I – 72 participantes Fase II – 300 participantes
Status	Início Estudo de 2020 – abril Término Dezembro
Fase	I/II
Desenho	Ensaio clínico de fase I/II randomizado, duplo-cego, controlado por placebo, realizado na China entre abril/2020 e junho/2020
Objetivos	1. Objetivos Avaliar a segurança, tolerabilidade e a imunogenicidade preliminar da vacina SARS-CoV-2
Composição da Vacina SARS-CoV-2	Antígeno do vírus SARS-CoV-2 e hidróxido de alumínio
Comparadores/Fórmula farmacêutica	- Placebo (diluyente hidróxido de alumínio)
Forma farmacêutica/Posologia do medicamento	-Vacina SARS-CoV-2 de média dosagem (600SU/0,5mL) -Vacina SARS-CoV-2 de alta dosagem (1200SU/0,5mL) Seringa preenchida (dose única) com 0,5mL Posologia 2 doses = 0,5 mL/dose intramuscular (0, 14 e 0, 28)
População do estudo	Participantes saudáveis de 18 a 59 anos
Crítérios de inclusão	Participantes saudáveis de 18 a 59 anos; Estar apto a entender e assinar o consentimento informado voluntariamente;

	Fornecer identificação legal.
Resultados/conclusão	Todos o dados das fases I / II do ensaio clínico indicaram segurança e imunogenicidade favoráveis com um esquema de duas doses da vacina SARS-CoV-2.

Resultados de segurança

Para 72 participantes na fase I, as taxas de incidência de reações adversas solicitadas nos grupos de alta dosagem, média dosagem e placebo foram de 37,50%, 25,00% e 8,33%, respectivamente. Para 300 participantes na fase II, as taxas de incidência de reações adversas nos grupos de alta dosagem, dosagem média e placebo foram de 37,50%, 25,00% e 8,33%, respectivamente. As taxas de incidência de reações adversas em dois grupos de vacina foram maiores do que no grupo placebo, no entanto, nenhuma diferença estatisticamente significante foi encontrada entre o grupo de dose média e de dose alta. As reações adversas foram principalmente de Grau 1 e nenhuma reação adversa grave ocorreu. As reações adversas locais e sistêmicas comuns foram dor no local da injeção e febre.

Nenhuma diferença significativa foi observada antes e 7 dias após a vacinação entre os três grupos para IL-6, IL-2 e TNF- α ; apenas um ligeiro aumento foi observado, indicando um risco menor de imunopatologia induzida pela vacina SARS-CoV-2.

Resultados de eficácia

Foi observada uma imunogenicidade relativamente boa com duas doses da vacina em um esquema de 0,14 dias. Entre todos os participantes da fase I com anticorpo neutralizante negativo menor que 1: 8 antes da imunização, a taxa de soroconversão ($\geq 1: 8$) nos grupos de alta dosagem, dosagem média e placebo foi de 50,00%, 45,83% e 0,00%, respectivamente. O GMT no grupo de alta dosagem, dosagem média e placebo foi de 7,7, 5,6 e 2,0, respectivamente. A taxa soropositiva de anticorpos IgG nos grupos de alta dosagem, dosagem média e placebo foi de 95,83%, 75,00% e 8,33%, respectivamente. Enquanto os IgM foram 45,83%, 20,83% e 0,00%, respectivamente. A resposta imune induzida pelo grupo de alta dosagem foi superior à resposta imune induzida pelo grupo de dosagem média. Os participantes do grupo placebo não conseguiram induzir a resposta imune. Para 297 participantes na fase II, a taxa de soroconversão ($\geq 1: 8$) nos grupos de alta dosagem, dosagem média

e placebo foi de 98,32%, 92,37% e 3,33%, respectivamente. O GMT no grupo de alta dosagem, dosagem média e placebo foi de 34,5, 27,6 e 2,3, respectivamente. O GMT no grupo de alta e média dosagem foi comparável. Após 14 dias da primeira vacinação, as taxas positivas de IFN- γ nos grupos de alta dosagem, média dosagem e placebo foram de 20,83%, 45,83% e 8,33%, respectivamente. Todos os dados não forneceram evidências sobre a relação dose-resposta. Com base nesses resultados, nenhuma imunidade celular óbvia induzida pela vacina SARS-CoV-2 foi observada e mais estudos devem ser realizados.

Conclusão

Em conclusão, todos os dados das fases I / II do ensaio clínico indicaram segurança e imunogenicidade favoráveis com um esquema de duas doses da vacina SARS-CoV-2. O GMT no grupo de alta e média dosagem foi comparável. Com base nos resultados, não observamos imunidade celular óbvia induzida pela vacina SARS-CoV-2, e mais estudos devem ser realizados. Não foram observadas alterações significativas dos fatores inflamatórios, indicando um pequeno risco de imunopatologia induzida pela vacina SARS-CoV-2.

4 CONSIDERAÇÕES FINAIS

O estudo clínico fase I/II da vacina SARS-CoV-2 (Célula Vero) inativada realizado na China até o presente momento demonstrou um perfil de imunogenicidade e segurança satisfatório em participantes adultos, quando comparada ao placebo.

Quanto à segurança, o estudo demonstrou que nenhuma reação adversa grave foi observada e que a maioria das reações adversas foi de Grau 1.

Finalmente, o ensaio clínico de fase III da vacina SARS-CoV-2 (Célula Vero) inativada produzida pela Sinovac, que será realizado no Brasil pelo Instituto Butantan com aproximadamente 9 mil voluntários, trará novas informações de segurança e imunogenicidade, e demais informações que serão importantes para subsidiar o PNI na implementação da vacinação para o controle da pandemia da COVID-19 causada pelo vírus SARS-CoV-2.

Em anexo, segue relatório detalhado do estudo clínico de fase I/II da vacina SARS-CoV-2 (Célula Vero) inativada realizado na China, no período de abril de 2020 a junho de 2020.

5 REFERÊNCIAS

Drosten C, Gunther S, Preiser W, et al. Identification of a novel coronavirus in patients with severe acute respiratory syndrome. *N Engl J Med* 2003; 348:1967–1976.

Kuiken T, Fouchier RA, Schutten M, et al. Newly discovered coronavirus as the primary cause of severe acute respiratory syndrome. *Lancet* 2003; 362:263–270.

World Health Organization. Summary of probable SARS cases with onset of illness from 1 November 2002 to 31 July 2003. (Updated 21 April 2004. Accessed 17 July 2006.) Available from http://www.who.int/csr/sars/country/table2004_04_21/en/index.html

Lin J-T, Zhang J-S, Su N, et al. Safety and immunogenicity from a Phase I trial of inactivated severe acute respiratory syndrome coronavirus vaccine. *Antiviral Therapy* 12:1107 – 1113, June 2007.

Marshall E, Enserink M. Caution urged on SARS vaccines. *Science* 2004; 303:944–946.

Zhang CH, Guo ZM, Zheng HY, et al. Humoral immune responses in rabbits induced by an experimental inactivated severe acute respiratory syndrome coronavirus vaccine prepared from F69 strain. *Chin Med J (Engl)* 2004; 117:1625–1629.

Xiong S, Wang YF, Zhang MY, et al. Immunogenicity of SARS inactivated vaccine in BALB/c mice. *Immunol Lett* 2004; 95:139–143.

Bukreyev A, Lamirande EW, Buchholz UJ, et al. Mucosal immunization of African green monkeys (*Cercopithecus aethiops*) with an attenuated parainfluenza virus expressing the SARS coronavirus spike protein for the prevention of SARS. *Lancet* 2004; 363:2122–2127.

Bisht H, Roberts A, Vogel L, et al. Severe acute respiratory syndrome coronavirus spike protein expressed by attenuated vaccinia virus protectively immunizes mice. *Proc Natl Acad Sci USA* 2004; 101:6641–6646.

Zhao P, Ke JS, Qin ZL, et al. DNA vaccine of SARS-CoV S gene induces antibody response in mice. *Acta Biochim Biophys Sin* 2004; 36:37–41.

McIntosh K. Coronavirus disease 2019 (COVID-19): Clinical features and diagnosis. 2020. Available from https://www.uptodate.com/contents/coronavirus-disease-2019-covid-19-clinical-features-and-diagnosis/print?search=sarscov%20%20history&source=search_result&selectedTitle=1~150&usage_type=default&display_rank=1

Q. Gao et al., *Science* 10.1126/science.abc1932 (2020).

ANEXO

**Ensaio Clínico Fase I / II randomizado, duplo-cego e controlado por placebo,
para avaliar a segurança e imunogenicidade da vacina inativada SARS-CoV-2
(célula Vero), inativada em adultos saudáveis com idades entre 18 e 59 anos**

Somente para esquema de emergência (dia 0,14)

Nome do Produto em Investigação: Vacina SARS-CoV-2 (Célula Vero), Inativada

Patrocinador: Sinovac Research & Development Co., Ltd.

Período do estudo: abril de 2020 a junho de 2020

Pesquisador principal: Fengcai Zhu

Instituição do Estudo: Centro Provincial de Controle e Prevenção de Doenças de Jiangsu (Instituto de Pesquisa em Saúde Pública da Província de Jiangsu)

Pessoa de contato do patrocinador: Gang Zeng

Tel: +86 010-82799315

Fax: +86 010-82890408

E-mail: zengg@sinovac.com

Conformidade com GCP: O estudo foi conduzido de acordo com os padrões de Boas Práticas Clínicas (conforme definido pela Conferência Internacional sobre Harmonização) e com os requisitos regulatórios chineses.

Abreviaturas

ADE	Antibody Dependent Enhancement
AE	Adverse Event
ALB	Albumin
ALT	Alanine Aminotransferase
AST	Aspartate Aminotransferase
CDC	Center for Disease Control and Prevention
CDE	Center for Drug Evaluation
CFDA	China Food and Drug Administration
CK	Creatine Kinase
COVID-19	Corona Virus Disease 2019
CPK	Creatine Phosphokinase
NMPA	National Medical Products Administration
CFDI	Center for Food and Drug Inspection
CRF	Case Report Form
eCRF	Electronic Case Report Form
ELISA	Enzyme-Linked Immune-sorbent Assay
ELISPOT	Enzyme-Linked Immuno-spot Assay
EDC	Electronic Data Capture
FAS	Full Analysis Set
GCP	Good Clinical Practice
IEC	Independent Ethics Committee
ITT	Intention-to-Treat
LDH	Lactate Dehydrogenase

MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities
PI	Principal Investigator
PPS	Per Protocol Set
PT	Preferred Term
SAE	Serious Adverse Event
SARS	Severe Acute Respiratory Syndrome
SARS-CoV-2	Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2
SOC	System Organ Class
SOP	Standard Operation Procedure
SS	Safety Set
SUSAR	Suspected Unexpected Serious Adverse Reaction
TP	Total Protein

Sinopse

Nome do patrocinador/Compania: Sinovac Research & Development Co., Ltd.	Tabela Individual do Estudo Referindo-se a Parte do Dossiê Volume: Página:	(Somente para uso da Autoridade Nacional)
Nome do Produto Final: Vacina SARS-CoV-2 (Célula Vero), Inativada		
Nome do Ingrediente Ativo: SARS-CoV-2 Antígeno viral		
Título do estudo: Ensaio Clínico Randomizado, Duplo-Cego, Controlado por Placebo, para Avaliação da Segurança e Imunogenicidade da Vacina SARS-CoV-2 (Célula Vero), Inativada em Adultos Saudáveis de 18 a 59 anos.		
Investigadores: Fengcai Zhu, Jiangsu Provincial Center for Disease Control and Prevention (Public Health Research Institute of Jiangsu Province)		
Centro(s) de Estudo: Suining County Center for Disease Control and Prevention		
Publicação (referência) Nenhuma		
Período do estudo (anos): (data da primeira inscrição) (data do último completo) Abril 2020 – Junho 2020	Fase de desenvolvimento: Fase I/II	
Objetivos: Avaliar a segurança, tolerabilidade e imunogenicidade preliminar da vacina SARS-CoV-2		

Nome do patrocinador/Compania: Sinovac Research & Development Co., Ltd.	Tabela Individual do Estudo Referindo-se a Parte do Dossiê Volume: Página:	(Somente para uso da Autoridade Nacional)
Nome do Produto Final: Vacina SARS-CoV-2 (Célula Vero), Inativada		
Nome do Ingrediente Ativo: SARS-CoV-2 Antígeno viral		
Metodologia: Randomizado, duplo-cego, controlado por placebo		
Número de participantes (planejados e analisados): planejou-se a participação de 744 participantes neste estudo, com 144 na fase I e 600 na fase II. Para este relatório, 72 participantes na fase I e 300 participantes na fase II foram analisados.		
Diagnóstico e principais critérios de inclusão: Critérios de Inclusão: - Participantes saudáveis de 18 a 59 anos; - Estar apto a compreender e assinar o consentimento informado voluntariamente; - Providenciar identificação legal.		

Nome do patrocinador/Compania: Sinovac Research & Development Co., Ltd.	Tabela Individual do Estudo Referindo-se a Parte do Dossiê Volume: Página:	(Somente para uso da Autoridade Nacional)
Nome do Produto Final: Vacina SARS-CoV-2 (Célula Vero), Inativada		
Nome do Ingrediente Ativo: SARS-CoV-2 Antígeno viral		

Produto teste, dose e modo de administração, número do lote:

Grupo	Nome	Pacote	Conteúdo do Antígeno	Produtor	Fase	Número do lote	Data validade	de
Vacina de doseagem média	Vacina SARS-CoV-2(Célula Vero)Inativada	Seringa preenchida	600SU/0.5mL	Sinovac (R&D)	Fase I	20200304	2023.02.28	
					Fase II	20200308	2023.03.20	
Vacina de dosagem alta	Vacina SARS-CoV-2(Célula Vero)Inativada	Seringa preenchida	1200SU/0.5mL	Sinovac (R&D)	Fase I	20200310	2023.03.25	
					Fase II	20200309	2023.03.21	
Placebo	Diluyente, hidróxido de alumínio	Seringa preenchida	0SU/0.5mL	Sinovac (R&D)	Fase I	2020022801	2023.02.27	
					Fase II	2020022801	2023.02.27	

Dose e Administração:

Injete por via intramuscular o deltóide do braço, com uma dose única de 0,5 mL de vacina experimental ou de controle, nas duas doses programadas no dia 0,14 ou no dia 0,28. A vacina deve ser agitada bem antes da inoculação. O esquema de vacinação em 0,14 e 0,28 dias é o esquema de vacinação de emergência proposto e o esquema de vacinação de rotina, respectivamente.

SUMÁRIO-CONCLUSÕES

Resultados de Segurança:

Para 72 participantes na fase I, as taxas de incidência de reações adversas solicitadas nos grupos de alta dosagem, média dosagem e placebo foram de 37,50%, 25,00% e 8,33%, respectivamente. Para 300 participantes na fase II, as taxas de incidência de reações adversas nos grupos de alta dosagem, dosagem média e placebo foram de 37,50%, 25,00% e 8,33%, respectivamente. As taxas de incidência de reações adversas em dois grupos de vacinas foram maiores do que no grupo placebo, no entanto, nenhuma diferença estatisticamente significativa foi encontrada entre o grupo de dose média e alta. As reações adversas foram principalmente de Grau 1 e nenhuma reação adversa grave ocorreu. As reações adversas locais e sistêmicas comuns foram dor no local da injeção e febre.

Nenhuma diferença significativa foi observada antes e 7 dias após a vacinação entre três grupos para IL-6, IL-2 e TNF- α ; apenas um ligeiro aumento foi observado, indicando um risco menor de imunopatologia induzida pela vacina SARS-CoV-2.

Resultados de Eficácia:

Foi observada uma imunogenicidade relativamente boa com duas doses da vacina em um esquema de 0,14. Entre todos os participantes da fase I com anticorpo neutralizante negativo menor que 1: 8 antes da imunização, a taxa de soroconversão ($\geq 1: 8$) nos grupos de alta dosagem, dosagem média e placebo foi de 50,00%, 45,83% e 0,00%, respectivamente. O GMT no grupo de alta dosagem, dosagem média e placebo foi de 7,7, 5,6 e 2,0, respectivamente. A taxa soropositiva de anticorpos IgG nos grupos de alta dosagem, dosagem média e placebo foi de 95,83%, 75,00% e 8,33%, respectivamente. Enquanto os IgM foram 45,83%, 20,83% e 0,00%, respectivamente. A resposta imune induzida pelo grupo de alta dosagem foi superior à do grupo de dosagem média. Os participantes do grupo placebo não conseguiram induzir a resposta imune. Para 297 participantes na fase II, a taxa de soroconversão ($\geq 1: 8$) nos grupos de alta dosagem, dosagem média e placebo foi de 98,32%, 92,37% e 3,33%, respectivamente. O GMT no grupo de alta dosagem, dosagem média e placebo foi de 34,5, 27,6 e 2,3, respectivamente. O GMT no grupo de alta e média dosagem foi comparável. 14 dias após a primeira vacinação, as taxas positivas de IFN- γ nos grupos de alta dosagem, média dosagem e placebo foram de 20,83%, 45,83% e 8,33%, respectivamente. Todos os dados não forneceram evidências sobre a relação dose-resposta. Com base nesses resultados, nenhuma imunidade celular óbvia induzida pela vacina SARS-CoV-2 foi observada e mais estudos devem ser realizados.

Conclusão:

Em conclusão, todos os dados das fases I / II do ensaio clínico indicaram segurança e imunogenicidade favoráveis com um esquema de duas doses da vacina SARS-CoV-2. O GMT no grupo de alta e média dosagem foi comparável. Com base nos resultados, não observamos imunidade celular óbvia induzida pela vacina SARS-CoV-2, e mais estudos devem ser realizados. Não foram observadas alterações significativas dos fatores inflamatórios, indicando um pequeno risco de imunopatologia induzida pela vacina SARS-CoV-2.

Data do relatório: 15 de junho de 2020.

Conteúdo

ANEXO.....	9
1 Ética.....	17
2 Investigadores e Estrutura Administrativa do Estudo	17
3 Introdução.....	18
4 Objetivos do Estudo	18
4.1 Fase I.....	18
4.2 Fase II	18
5 Plano do Estudo.....	18
5.1 Desenho geral do estudo	18
5.2 Desfechos do estudo	20
5.2.1 Desfechos de segurança.....	20
5.2.2 Desfechos de imunogenicidade	20
5.3 Participantes do estudo.....	21
5.3.1 Critérios de inclusão	21
5.3.2 Critérios de exclusão	21
5.3.3 Critério de exclusão para a segunda vacinação	23
5.4 Vacina experimental.....	24
5.5 Medidas de segurança e imunogenicidade	24
5.5.1 Medidas de segurança avaliadas.....	24
5.5.2 Avaliação da intensidade.....	25
5.5.3 Medições de imunogenicidade avaliadas	29
5.5.4 Medidas exploratórias avaliadas	30
6 Resultados do estudo de fase I	30
6.1 Avaliação de segurança	30
6.1.1 Eventos adversos gerais.....	30
6.1.2 Eventos adversos graves.....	36
6.1.3 Índice laboratorial	36
6.1.4 Alterações de IL-6, IL-2 and TNF- α	38
Para a fase I, foram utilizados o nível de anticorpos neutralizantes (Nab) e os níveis de anticorpos IgG e IgM para avaliar a imunogenicidade desta vacina.	38
6.2.1 Resultados de anticorpos neutralizantes.....	38
6.2.2 Avaliação de anticorpo IgG e IgM.....	41
6.2.3 Resposta específica das células T(IFN- γ).....	43

7	Resultados do estudo de Fase II	43
7.1	<i>Avaliação de segurança</i>	43
7.1.1	Eventos adversos gerais.....	43
	Informações detalhadas estão listadas na Tabela 15.	44
7.1.2	Reações adversas.....	44
	Informações detalhadas estão listadas na Tabela 16.	44
7.1.3	Intensidade das reações adversas	44
7.1.4	Eventos adversos graves.....	44
7.2	<i>Avaliação de imunogenicidades</i>	50
8	Discussão e conclusão geral	53
8.1	<i>Segurança</i>	53
8.3	<i>Conclusões gerais</i>	54

1 Ética

O ensaio clínico foi conduzido de acordo com os princípios éticos do CDC de Jiangsu e os princípios da Declaração de Helsinque. Além disso, este estudo foi conduzido de acordo com os padrões de Boas Práticas Clínicas (conforme definido pela Conferência Internacional sobre Harmonização) e com os requisitos regulatórios chineses.

Quaisquer problemas relacionados à segurança do estudo clínico durante seu processo, como alteração do protocolo do estudo clínico ou da página de informações dos participantes e eventos adversos graves, foram relatados oportunamente ao DMC e ao comitê de ética.

2 Investigadores e Estrutura Administrativa do Estudo

Pesquisador principal: Fengcai Zhu, do Centro de Controle e Prevenção de Doenças de Jiangsu;

Pesquisador Coordenador: Congbing Jiang, do Centro de Controle e Prevenção de Doenças de Suining;

Gerenciamento de dados: Meta Clinical Technology Co., Ltd .;

Estatístico: Beijing Key Tech Statistics Technology Co., Ltd .;

Instalações laboratoriais centrais: 1) Institutos nacionais para controle de alimentos e medicamentos; 2) Pesquisa de Tecnologia de Engenharia de Vacinas Jiangsu Huatai, Ltd .; 3) Hospital Suining County de Medicina Tradicional Chinesa.

3 Introdução

A vacina SARS-CoV-2 (Célula Vero), inativada desenvolvida pela Sinovac Research & Development Co., Ltd (doravante denominada "Sinovac (P&D)") é indicada para imunização ativa contra doenças causadas por SARS-COV-02. Em relação aos estudos pré-clínicos, os resultados do teste de toxicidade de dose única em ratos, teste de anafilaxia sistêmica ativa em porquinhos-da-índia, teste de toxicidade de dose repetitiva em ratos e *Macaca fascicularis* indicaram que a vacina tem boa segurança em animais, enquanto testes de toxicidade reprodutiva e de desenvolvimento em ratos ainda está em andamento. Além disso, o teste de imunogenicidade em camundongos e ratos revelou imunogenicidade favorável; o teste de desafio ao vírus em macacos mostrou que a vacina SARS-CoV-2 inativada tem efeito protetor significativo.

A vacina SARS-CoV-2 foi aprovada para ensaios clínicos em 13 de abril de 2020, com o número de aprovação 2020L00018. O ensaio clínico de fase I / II da vacina SARS-CoV-2 é conduzido pelo Centro Provincial de Controle e Prevenção de Doenças de Jiangsu, em abril de 2020, para avaliar a segurança, tolerabilidade e imunogenicidade de diferentes doses da vacina usando diferentes esquemas de imunização em adultos de 18 a 59 anos.

Este relatório se concentra apenas no esquema de emergência de 0,14 dias.

4 Objetivos do Estudo

4.1 Fase I

Avaliar a segurança, tolerabilidade e imunogenicidade preliminar de diferentes doses de vacina administradas em diferentes esquemas de imunização em adultos.

4.2 Fase II

Avaliar a segurança e imunogenicidade de diferentes doses de vacina administradas em diferentes esquemas de imunização em adultos, a fim de determinar a dose e o esquema de imunização apropriados para posterior avaliação clínica.

5 Plano do Estudo

5.1 Desenho geral do estudo

A fase I é um estudo clínico randomizado, duplo-cego e controlado por placebo, e 144 adultos saudáveis com idades entre 18 e 59 anos foram projetados para serem inscritos e divididos

aleatoriamente em 3 grupos na proporção de 2: 2: 1 para receber 2 doses de vacina de média dosagem ou vacina de alta dosagem ou placebo em um esquema de emergência (dias 0,14) ou em um esquema de rotina (dias 0,28).

Todos os participantes vacinados foram observados no local para eventos adversos imediatos (EAs) por 30 minutos após a vacinação. EAs locais ou sistêmicos solicitados ocorridos dentro de 7 dias, EAs locais ou sistêmicos não solicitados ocorridos dentro de 28 dias e EAs graves ocorridos dentro de 6 meses após a vacinação foram registrados em cartões diários.

Na fase I, para avaliar a segurança da vacina, serão coletadas amostras de sangue e de urina de todos os participantes em diferentes momentos da rotina sanguínea, bioquímica sanguínea e testes de rotina na urina, além do fator inflamatório sérico (IL-6, IL-2) e anticorpo antinuclear. Para determinar o nível de anticorpos, serão coletadas amostras de sangue de participantes em diferentes momentos para anticorpos neutralizantes, anticorpos IgG e IgM e resposta específica das células T (detecção de IFN- γ usando Elispot), para avaliar a imunogenicidade e persistência imune da vacina.

Details of phase I/II clinical trial are shown in Table 1.

Os detalhes do ensaio clínico de fase I / II são mostrados na Tabela 1.

Tabela 1. Desenho do estudo para ensaio clínico de fase I

Esquema (Dia)	Média	Alta	Placebo	Total	Coleta de sangue (Dia)	Deteção de anticorpo/ resposta de célula T (Dia)	Index Lab/ Fatores inflamatórios (Dia)
0,14	24		12	36	0(-7),3,7,14,17,21,28, 42,194¶	0*,7,14*,21,28*, 42,194¶	0(-7),3,7,14,17,21
		24	12	36	0(-7),3,7,14,17,21,28, 42,194¶	0*,7,14*,21,28*, 42,194¶	0(-7),3,7,14,17,21
0,28	24		12	36	0(-7),3,7,28,31,35,42,56,208¶	0*,28*,35,42*,56,208¶	0(-7),3,7,28,31,35
		24	12	36	0(-7),3,7,28,31,35,42,56,208¶	0*,28*,35,42*,56,208¶	0(-7),3,7,28,31,35
Total	48	48	48	144			

A fase II também é um ensaio clínico randomizado, duplo-cego e controlado por placebo; um total de 600 adultos saudáveis com idades entre 18 e 59 anos foram projetados para serem inscritos e divididos aleatoriamente em 3 grupos para avaliar a segurança e imunogenicidade da vacina SARS-CoV-2.

Todos os participantes vacinados foram observados no local para eventos adversos imediatos (EAs) por 30 minutos após a vacinação. EAs locais ou sistêmicos solicitados ocorridos dentro de 7 dias, EAs locais ou sistêmicos não solicitados ocorridos dentro de 28 dias e EAs graves ocorridos dentro de 6 meses após a vacinação foram registrados em cartões diários.

Para determinar o nível de anticorpos neutralizantes, serão coletadas amostras de sangue dos participantes de acordo com os diferentes momentos do anticorpo neutralizante.

Os detalhes do ensaio clínico de fase II são mostrados na Tabela 2.

Tabela 2. Desenho do estudo para ensaio clínico de fase II

Esquema (Dia)	Média	Alta	Placebo	Total	Deteção de anticorpo (Dia)
0,14	120	120	60	300	0,28,42,194
0,28	120	120	60	300	0,56,208
Total	240	240	120	600	

5.2 Desfechos do estudo

5.2.1 Desfechos de segurança

Desfecho primário

- Incidência de reações adversas ocorridas desde o início da vacinação até 28 dias após o esquema completo de vacinação.

Desfechos secundários

- Incidência de reações adversas 7 dias após cada dose de vacinação;
- Incidência de índice laboratorial anormal (exame de rotina no sangue, exame de bioquímica no sangue e exame de rotina na urina) no sétimo dia após cada dose de vacinação (apenas para a fase I);
- Incidência de SAEs desde o início da vacinação até 6 meses após a vacinação completa.

Desfechos exploratórios

Alteração de IL-6, IL-2 e TNF- α no soro 7 dias após cada dose de vacinação.

5.2.2 Desfechos de imunogenicidade

Desfecho primário

- A taxa de soroconversão de anticorpos neutralizantes 14 dias (esquema de emergência) / 28 dias (esquema de rotina) após todo o esquema da vacinação.

Desfechos secundários

- A taxa soropositiva, GMT e GMI de anticorpos neutralizantes 14 dias (esquema de emergência) / 28 dias (esquema de rotina) após a vacinação completa;
- A taxa de soroconversão, taxa soropositiva, GMT e GMI 7/14/21/42 dias após a primeira dose da vacinação (esquema de emergência);
- A taxa de soroconversão, taxa soropositiva, GMT e GMI 28/35/42 dias após a primeira dose da vacinação (esquemas de rotina);
- A taxa soropositiva de anticorpos IgG, IgM 7/14/21/28/42 dias após a primeira dose da vacinação (esquema de emergência na fase I);
- A taxa soropositiva de anticorpos IgG, IgM 28/35/42/56 dias após a primeira dose da vacinação (esquema de rotina na fase I).

Desfechos exploratórios

- Taxa positiva de resposta específica das células T 14 dias após a vacinação (detecção de IFN- γ usando Eli-spot na fase I);
- A taxa soropositiva e GMT 6 meses após a vacinação completa.

5.3 Participantes do estudo

5.3.1 Critérios de inclusão

- Adultos saudáveis de 18 a 59 anos;
- Os participantes devem entender e assinar o consentimento informado voluntariamente, com capacidade legal, com percentual igual de cada gênero.

5.3.2 Critérios de exclusão

- História de viagem / residência na cidade de Wuhan e arredores ou outras comunidades com casos relatados até 14 dias antes do estudo;

- História de exposição à nova infecção por coronavírus (ácido nucleico positivo) nos 14 dias anteriores ao estudo;

- Exposição a pacientes com febre ou sintomas respiratórios da cidade de Wuhan e arredores ou de comunidades com casos notificados nos 14 dias anteriores ao estudo;
- Dois ou mais casos de febre e / ou sintomas respiratórios em uma pequena área, como casa, escritório, turma de escola, dentro de 14 dias antes do estudo;
- História de infecção pelo novo coronavírus (ensaio clínico de Fase I de acordo com o resultado da triagem de IgG / IgM por kit de reagentes de ouro coloidal, ensaios clínicos de Fase II julgados com base no auto-relato);
- Mulheres que estão amamentando, grávidas ou planejando engravidar durante o período do estudo (julgadas pelo auto-relato das participantes e pelos resultados dos testes de gravidez na urina);

- Índice de massa corpórea (IMC) $\geq 35\text{kg} / \text{m}^2$;
- História de asma, história de alergia a vacinas ou a ingredientes da vacina e reações adversas graves a vacinas, como urticária, dispnéia e edema angioneurótico;
- Malformações congênitas ou distúrbios do desenvolvimento, defeitos genéticos, desnutrição grave, etc .;
- Doença autoimune ou imunodeficiência / imunossupressão;
- Pacientes com doenças crônicas graves, doenças cardiovasculares graves, hipertensão não controlada e diabetes, doenças hepáticas e renais, tumores malignos, etc .;
- Distúrbio neurológico grave (epilepsia, convulsões) ou psicose;
- História de doença da tireóide ou tireoidectomia, ausência de baço, ausência funcional de baço e ausência de baço ou esplenectomia causada por qualquer circunstância;
- Disfunção da coagulação (como deficiência de fator de coagulação, doença da coagulação, anormalidade plaquetária) ou distúrbios óbvios de hematomas ou coagulação diagnosticados pelos médicos;

- Terapia imunossupressora, terapia citotóxica, corticosteróides inalados (excluindo a terapia com spray de corticosteróide para rinite alérgica e corticosteróide de superfície para dermatite aguda não complicada) nos últimos 6 meses;
- O exame físico estar além da faixa normal, com significado clínico de resultados anormais de testes laboratoriais de hematologia e bioquímica (aplicável apenas ao ensaio clínico de fase I):
- Índices de rotina no sangue: contagem de glóbulos brancos, hemoglobina;

- Índices bioquímicos sanguíneos: alanina aminotransferase (ALT), aspartato aminotransferase (AST), bilirrubina total (TBIL), creatinina (CR), creatina fosfoquinase (CPK);
- Indicadores de rotina da urina: proteinúria(PRO), glicosúria e hematúria;
- Longa história de abuso de álcool ou drogas;
- Recebeu derivados sanguíneos dentro de 3 meses antes de receber a vacina experimental;
- Recebeu outros medicamentos de pesquisa dentro de 30 dias antes de receber a vacina experimental;
- Recebeu vacina viva atenuada dentro de 14 dias antes de receber a vacina experimental;
- Recebeu subunidade ou vacina inativada dentro de 7 dias antes de receber a vacina experimental;
- Início de várias doenças agudas ou crônicas nos 7 dias anteriores ao estudo;
- Temperatura axilar $> 37,0^{\circ}\text{C}$ antes da inoculação da vacina experimental;
- Na opinião do investigador, os participantes têm outros fatores que os tornam inadequados para participar do ensaio clínico.

5.3.3 Critério de exclusão para a segunda vacinação

Se os seguintes eventos adversos (1-4) ocorrerem, é proibida a vacinação adicional, enquanto o participante pode continuar a concluir outras etapas do estudo de acordo com o julgamento do investigador. Se algum dos seguintes EAs (5-6) ocorrer, o investigador deve determinar se deve continuar a vacinação. Se algum dos seguintes EAs (7 a 10) ocorrer, a vacinação poderá ser adiada dentro da janela de tempo especificada no programa.

- (1) A mesma vacina que não a vacina experimental foi usada durante o estudo;
- (2) Qualquer evento adverso grave relacionado à vacinação do produto sob investigação;
- (3) Reação alérgica grave ou hipersensibilidade após a vacinação (incluindo urticária / erupção cutânea que apareceu 30 minutos após a vacinação);
- (4) Qualquer doença autoimune ou imunodeficiência confirmada ou suspeita, incluindo infecção pelo vírus da imunodeficiência humana (HIV);
- (5) Se ocorrer doença aguda ou crônica de início recente durante a vacinação;
- (6) Outras reações (incluindo dor intensa, inchaço grave, restrição severa de movimento, febre alta persistente, dor de cabeça intensa ou outras reações sistêmicas ou locais) consideradas pelo pesquisador;
- (7) Doença aguda (doença aguda refere-se a doença moderada ou grave com ou sem febre) no momento da vacinação;
- (8) Temperatura axilar $> 37,0^{\circ}\text{C}$ durante a vacinação;

- (9) Vacina de subunidade ou vacina inativada recebida dentro de 7 dias e vacina viva atenuada dentro de 14 dias;
- (10) Quaisquer outros fatores inadequados para a participação no ensaio clínico, conforme julgado pelo investigador.

5.4 Vacina experimental

A vacina SARS-CoV-2 é derivada do vírus SARS-CoV-2 (cepa CZ02) e depois cultivada em célula renal de macaco verde africano (Vero Cell), seguida por cultura, colheita, inativação, concentração, purificação e adsorção de hidróxido de alumínio. Ele contém novos coronavírus (SARS-CoV-2), hidróxido de alumínio, hidrogenofosfato dissódico, di-hidrogenofosfato de sódio, cloreto de sódio e assim por diante. A vacina é livre de conservantes. O pacote é um frasco para injectáveis ou seringa preenchida com um volume extraível de 0,5 ml. As dosagens média e alta são 600SU e 1200SU, respectivamente. As vacinas devem ser armazenadas e transportadas a 2-8 °C, evitando a luz. Os participantes elegíveis são injetados por via intramuscular no músculo deltóide lateral do braço, com uma dose única de 0,5 mL de vacina experimental ou de controle, para as duas doses dos dias 0,14 e dias 0,28. A vacina deve ser agitada bem antes da inoculação. Os esquemas dos dias 0,14 e 0,28 são o esquema de vacinação de emergência proposto e o esquema de vacinação de rotina, respectivamente.

Tabela 3. Informações da vacina investigacional

Grupo	Nome	Pacote	Conteúdo de antígeno	Produtor	Fase	Número de lote	Data de validade
Vacina de dosagem média	Vacina SARS-CoV-2 (Célula Vero) Inativada	Seringa preenchida	600SU/ 0.5mL	Sinovac (R&D)	Fase I	20200304	2023.02.28
					Fase II	20200308	2023.03.20
Vacina de dosagem alta	Vacina SARS-CoV-2 (Célula Vero) Inativada	Seringa preenchida	1200SU/ 0.5mL	Sinovac (R&D)	Fase I	20200310	2023.03.25
					Fase II	20200309	2023.03.21
Placebo	Diluyente hidróxido de alumínio	Seringa preenchida	0SU/ 0.5mL	Sinovac (R&D)	Fase I	2020022801	2023.02.27
					Fase II	2020022801	2023.02.27

5.5 Medidas de segurança e imunogenicidade

5.5.1 Medidas de segurança avaliadas

Eventos adversos locais solicitados: dor, induração, inchaço, vermelhidão, erupção cutânea, prurido;

Eventos adversos sistêmicos solicitados (incluindo sinais vitais): febre (temperatura axilar), reação alérgica aguda, anormalidade de pele e mucosa, diarreia, anorexia, vômito, náusea, dor muscular, cefaleia, tosse, fadiga.

Índice laboratoria

Rotina sanguínea: glóbulos brancos, hemoglobina, plaquetas;

Bioquímica sanguínea: alanino aminotransferase (ALT), aspartato aminotransferase (AST), bilirrubina total (TBIL), creatinina (CR), creatinofosfoquinase (CPK);

Rotina de urina: proteinúria, glicosúria, glóbulos vermelhos na urina.

5.5.2 Avaliação da intensidade

A intensidade dos eventos adversos clínicos será avaliada de acordo com as escalas de classificação da National Medical Products Administration, China em 2019, conforme mostrado nas tabelas abaixo.

Tabela 4. Critérios de classificação da intensidade para eventos adversos locais

	Grau 1	Grau 2	Grau 3	Grau 4
Dor	Não afeta ou afeta levemente a atividade física	Afetando atividade física	Afetando atividades diárias	Perda da capacidade básica de autocuidado ou hospitalização
Induração*#	Diâmetro de 2.5 to <5 cm ou área de 6.25 a <25 cm ² sem afetar ou afetando levemente as atividades diárias	5 a <10 cm de diâmetro ou 25 a <100 cm ² de área ou afetando as atividades diárias	Diâmetro ≥10 cm ou área ≥100 cm ² ou ulceração ou infecção secundária ou flebite ou abscesso asséptico ou drenagem de ferida ou afetando seriamente a vida cotidiana	Abscesso, dermatite exfoliativa, necrose dérmica ou de tecidos profundos
Inchaço #	Diâmetro de 2.5 a <5 cm ou área de 6.25 a <25 cm ² sem afetar ou afetando levemente as atividades diárias	5 a <10 cm de diâmetro ou 25 a <100 cm ² de área ou afetando as atividades diárias	Diâmetro ≥10 cm ou área ≥100 cm ² ou ulceração ou infecção secundária ou flebite ou abscesso asséptico ou drenagem de ferida ou afetando seriamente a vida cotidiana	Abscesso, dermatite exfoliativa, necrose dérmica ou de tecidos profundos
Vermelhidão#	Diâmetro de 2.5 a <5 cm o área de 6.25 a <25 cm ² sem afetar ou afetando levemente as atividades diárias	5 a <10 cm de diâmetro ou 25 a <100 cm ² de área ou afetando as atividades diárias	Diâmetro ≥10 cm ou área ≥100 cm ² ou ulceração ou infecção secundária ou flebite ou abscesso asséptico ou drenagem de ferida ou afetando seriamente a vida cotidiana	Abscesso, dermatite exfoliativa, necrose dérmica ou de tecidos profundos
Erupção cutânea* #	Diâmetro de 2.5 a <5 cm o área de 6.25 a <25 cm ² sem afetar ou afetando levemente as atividades diárias	5 a <10 cm de diâmetro ou 25 a <100 cm ² de área ou afetando as atividades diárias	Diâmetro ≥10 cm ou área ≥100 cm ² ou ulceração ou infecção secundária ou flebite ou abscesso asséptico ou drenagem de ferida ou afetando seriamente a vida cotidiana	Abscesso, dermatite exfoliativa, necrose dérmica ou de tecidos profundos

	Grau 1	Grau 2	Grau 3	Grau 4
Prurido	Coceira no local de administração, aliviando em 48 horas	Coceira no local de administração, não aliviando dentro de 48 horas	Afetando as atividades diárias	NA

* Além de medir diretamente o diâmetro para avaliação da classificação, esclerose e erupção cutânea também devem registrar o progresso da medição e os resultados.

O diâmetro ou área máxima medidos deve ser usado para induração e inchaço, erupção cutânea e vermelhidão; avaliação e classificação devem basear-se no grau funcional e nos resultados reais da medição, e indicadores de classificação mais altos devem ser selecionados.

Tabela 5. Critérios de classificação de intensidade para eventos adversos sistêmicos

	Grau 1	Grau 2	Grau 3	Grau 4
Reação alérgica aguda*	Urticária local (bolhas), não é necessário tratamento	Urticaria local que precisa de tratamento ou angioedema leve, não é necessário tratamento	Urticaria extensa ou angioedema tratado o leve broncoespasmo	Choque anafilático ou ameaça à vida por broncoespasmo ou edema laríngeo
Anormalidade de pele e mucosa	Eritema/prurido/mudança de cor	Erupção cutânea difusa/erupção cutânea maculopapular/secura/descamação	Bolha/exudação/descamação/úlceras	Dermatite exfoliativa envolvendo mucosa, eritema multiforme, ou suspeita de síndrome de Stevens-Johnsons
Diarreia	Leve ou transitória, 3-4 vezes/dia, fezes anormais, ou diarreia leve com duração de menos de 1 semana	Moderado ou persistente, 5-7 vezes/dia, fezes anormais, ou diarreia >1 semana	>7 vezes/dia, fezes anormais, ou diarreia hemorrágica, hipotensão ortostática, desequilíbrio eletrolítico, requerendo infusão intravenosa >2L	Choque hipotensivo, hospitalização
Anorexia	Diminuição do apetite, não afetando a ingestão de alimento	Apetite diminuído, ingestão alimentar reduzida, não afetando o peso corporal	Apetite diminuído, e redução significativa do peso corporal	Necessita intervenção (como sonda gástrica para alimentação, nutrição parenteral)

	Grau 1	Grau 2	Grau 3	Grau 4
Vômito	1-2 vezes/24 horas sem afetar as atividades	3-5 vezes/24 horas ou afetando as atividades	>6 vezes dentro de 24 horas ou requerendo infusão intravenos de fluido	Hospitalização ou outra rota de nutrição devido a choque hipotensivo
Náusea	Transitória (<24 hours) ou intermitente e basicamente ingesta normal de alimento	Náusea persistente levando à diminuição da ingesta alimentar (24-48 horas)	Náusea persistente leva a quase nenhuma ingesta de alimento (>48 horas) ou requer fluidos intravenosos	Ameaça à vida (ex. choque hipotensivo)
Dor muscular(forá do local de administração)	Não afeta as atividades diárias	Afeta levemente as atividades diárias	Dor muscular grave, seriamente afetando as atividades diárias	Emergência ou hospitalização
Cefaleia	Não afeta as atividades diárias, não necessita de tratamento	Transitória, slightly afeta levemente as atividades diárias, pode precisar de tratamento ou intervenção	Seriamente afetando as atividades diárias, necessita de tratamento ou intervenção	Intratabilidade, necessidade de emergência ou hospitalização
Tosse	Transitória, não necessita de tratamento	Tosse persistente, tratamento eficaz	Tosse paroxística, não controlada por tratamento	Emergência ou hospitalização
Fadiga	Atividade normal é enfraquecida <48 horas, sem afetar a atividade	Atividade normal é enfraquecida em 20%~50%>48 horas, afetando levemente a atividade	Atividade normal é enfraquecida em >50%, seriamente afetando atividades diárias, inapto a trabalhar	Incapaz de cuidar de si mesmo, emergência ou hospitalização
Febre (temperature axilar)	37.3~<38.0	38.0~<38.5	≥38.5	≥39.5, com duração de mais de 3 dias

Para os EAs não listados nas Tabelas 4-5, a escala abaixo para estimar a intensidade:

TABELA 6. CRITÉRIOS DE CLASSIFICAÇÃO DE INTENSIDADE PARA EAS LOCAIS E SISTÊMICOS.

GRAU 1 (Leve)	Transitório (< 48 horas) ou desconforto leve; sem necessidade de intervenção médica/terapia
GRAU 2 (Moderado)	Leve a moderada limitação na atividade – alguma assistência pode ser necessária; sem necessidade ou pouca necessidade de intervenção médica/terapia
GRAU 3 (Grave)	Limitação acentuada da atividade, alguma assistência usualmente é necessitada; necessária intervenção médica/terapia, possibilidade de hospitalização
GRAU 4 (Ameça à vida)	Limitação extrema da atividade, assistência significativa é necessária; significativa intervenção médica/terapia é necessária, hospitalização ou cuidados paliativos provável
GRAU 5	Morte

5.5.3 Medições de imunogenicidade avaliadas

Critérios de avaliação para anticorpo neutralizante sérico (Nab)

Os critérios para determinar anticorpos séricos positivos são os seguintes:

- O soropositivo é definido como o título de Nab $\geq 1:4$ (ponto final exploratório) ou $1:8$. Os critérios para determinar a soroconversão de anticorpos séricos são os seguintes:

- A soroconversão é definida como uma mudança de soronegativo ($<1:8$) para soropositivo ($\geq 1:8$) ou um aumento de 4 vezes nos títulos basais, se soropositivo.

- $1:4$ como desfecho exploratório também foi utilizado para avaliar a taxa de soroconversão.

Critério de avaliação de IgG e IgM

Os critérios para determinar anticorpos IgG e IgM positivos são os seguintes:

- O soropositivo é definido como ≥ 1 .

5.5.4 Medidas exploratórias avaliadas

- Alterações de IL-6, IL-2, e TNF- α no soro 7 dias após cada vacinação;
- Taxa positiva de resposta específica de células T 14 dias após a vacinação (detecção de IFN- γ usando Eli-spot).

6 Resultados do estudo de fase I

6.1 Avaliação de segurança

6.1.1 Eventos adversos gerais

Para a fase I, os dados de 72 participantes que receberam 2 doses da vacina ou placebo no dia 0,14 foram incluídos no conjunto de segurança. A taxa total de incidência de eventos adversos foi de 29,17%. E as taxas de incidência de eventos adversos nos grupos de alta dosagem, dosagem média e placebo foram de 37,50%, 33,33% e 16,67%, respectivamente. Não foi encontrada diferença estatisticamente significativa entre a taxa de incidência dos eventos adversos gerais entre os três grupos ($P = 0,2626$).

A taxa de incidência de eventos adversos relacionados à vacina, também conhecida como reação adversa, foi de 25,00%. E as taxas de incidência de reações adversas nos grupos de alta dosagem, dosagem média e placebo foram de 37,50%, 29,17% e 8,33%, respectivamente. Nenhuma diferença estatisticamente significativa foi encontrada entre a taxa de incidência dos eventos adversos gerais entre os três grupos ($P = 0,0507$).

Informações detalhadas estão listadas na Tabela 7.

6.1.1.2 Reações adversas

Para a fase I, a taxa de incidência de reações adversas solicitadas foi de 23,61% e para as reações adversas não solicitadas foi de 4,17%. E as taxas de incidência de reações adversas solicitadas nos grupos de alta dosagem, dosagem média e placebo foram de 37,50%, 25,00% e 8,33%, respectivamente. As reações adversas solicitadas mais comuns foram reações adversas locais, as taxas de incidência de reações adversas locais e sistêmicas foram de 13,89% e 9,72%, respectivamente. Não foi encontrada diferença estatisticamente significativa entre a taxa de incidência dos eventos adversos gerais entre os três grupos, enquanto as taxas de incidência de reações adversas foi mais altas no grupo de alta dosagem.

Informações detalhadas estão listadas na Tabela 8.

6.1.1.3 intensidade das reações adversas

Para a Fase I, a maioria das reações adversas foi de Grau 1 e não houve reações adversas de Grau 2. Apenas um participante teve urticária de Grau 3, que se recuperou no dia 5 após o tratamento. As taxas de incidência de reações adversas de Grau 1 nos grupos de alta dosagem, dosagem média e placebo foram de 37,50%, 29,17% e 8,33%, respectivamente. Não houve diferença estatisticamente significativa para a distribuição da intensidade das reações adversas entre os três grupos. Informações detalhadas foram listadas na Tabela 9.

Tabela 7. Taxa geral de incidência de eventos adversos entre diferentes grupos na fase I

EA	Média (N=24)		Alta (N=24)		Placebo (N=24)		Total (N=72)		P ^[1]
	Casos	No. (%)	Casos	No. (%)	Casos	No. (%)	Casos	No. (%)	
Eventos adversos gerais	9	8(33.33)	16	9(37.50)	5	4(16.67)	30	21(29.17)	0.2626
Eventos adversos não relacionados à vacinação	1	1(4.17)	1	1(4.17)	2	2(8.33)	4	4(5.56)	1.0000
Eventos adversos relacionados à vacinação	8	7(29.17)	15	9(37.50)	3	2(8.33)	26	18(25.00)	0.0507
Dentro de 30 minutos	2	2(8.33)	2	2(8.33)	1	1(4.17)	5	5(6.94)	1.0000
Dentro de 7 dias	8	7(29.17)	15	9(37.50)	3	2(8.33)	26	18(25.00)	0.0507
Primeira dose	7	7(29.17)	10	6(25.00)	2	2(8.33)	19	15(20.83)	0.1845
Segunda dose	1	1(4.17)	5	5(20.83)	1	1(4.17)	7	7(9.72)	0.1991

Tabela 8. Taxa de incidência de reações adversas entre diferentes grupos com um esquema de emergência na fase I

Reações adversas	Média (N=24)		Alta (N=24)		Placebo (N=24)		Total (N=72)		P
	Casos	No. (%)	Casos	No. (%)	Casos	No. (%)	Casos	No. (%)	
Reações adversas solicitadas	7	6(25.00)	13	9(37.50)	3	2(8.33)	23	17(23.61)	0.0695
Reações adversas sistêmicas	2	2(8.33)	6	4(16.67)	2	1(4.17)	10	7(9.72)	0.4858
Febre	0	0(0.00)	1	1(4.17)	0	0(0.00)	1	1(1.39)	1.0000
Reação alérgica aguda	0	0(0.00)	1	1(4.17)	0	0(0.00)	1	1(1.39)	1.0000
Diarreia	0	0(0.00)	1	1(4.17)	0	0(0.00)	1	1(1.39)	1.0000
Fadiga	2	2(8.33)	3	3(12.50)	2	1(4.17)	7	6(8.33)	0.8654
Reações adversas locais	5	4(16.67)	7	5(20.83)	1	1(4.17)	13	10(13.89)	0.3164
Dor	5	4(16.67)	7	5(20.83)	1	1(4.17)	13	10(13.89)	0.3164
Reações adversas não solicitadas	1	1(4.17)	2	2(8.33)	0	0(0.00)	3	3(4.17)	0.7682
Doença sistêmica e local de administração	0	0(0.00)	1	1(4.17)	0	0(0.00)	1	1(1.39)	1.0000
Descoloração no local de administração	0	0(0.00)	1	1(4.17)	0	0(0.00)	1	1(1.39)	1.0000
Doença gastrointestinal	1	1(4.17)	1	1(4.17)	0	0(0.00)	2	2(2.78)	1.0000
Dor abdominal	0	0(0.00)	1	1(4.17)	0	0(0.00)	1	1(1.39)	1.0000

Reações adversas	Média (N=24)		Alta (N=24)		Placebo (N=24)		Total (N=72)		P
	Casos	No. (%)	Casos	No. (%)	Casos	No. (%)	Casos	No. (%)	
Hipogastria	1	1(4.17)	0	0(0.00)	0	0(0.00)	1	1(1.39)	1.0000

Tabela 9. Intensidade das reações adversas entre os diferentes grupos com um esquema de emergência na fase I

Reações adversas	Média (N=24)		Alta (N=24)		Placebo (N=24)		Total (N=72)		P
	Casos	No. (%)	Casos	No. (%)	Casos	No. (%)	Casos	No. (%)	
Reações adversas	8	7(29.17)	15	9(37.50)	3	2(8.33)	26	18(25.00)	0.0507
Grau 1	8	7(29.17)	14	9(37.50)	3	2(8.33)	25	18(25.00)	0.0507
Grau 3	0	0(0.00)	1	1(4.17)	0	0(0.00)	1	1(1.39)	1.0000
Acima do grau 2	0	0(0.00)	1	1(4.17)	0	0(0.00)	1	1(1.39)	1.0000
Reações adversas solicitadas	7	6(25.00)	13	9(37.50)	3	2(8.33)	23	17(23.61)	0.0695
Grau 1	7	6(25.00)	12	9(37.50)	3	2(8.33)	22	17(23.61)	0.0695
Grue 3	0	0(0.00)	1	1(4.17)	0	0(0.00)	1	1(4.17)	1.0000
Acima do grau 2	0	0(0.00)	1	1(4.17)	0	0(0.00)	1	1(4.17)	1.0000

Reações adversas	Média (N=24)		Alta (N=24)		Placebo (N=24)		Total (N=72)		<i>P</i>
	Casos	No. (%)	Casos	No. (%)	Casos	No. (%)	Casos	No. (%)	
Reações adversas não solicitadas	1	1(4.17)	2	2(8.33)	0	0(0.00)	3	3(4.17)	0.7682
Grau 1	1	1(4.17)	2	2(8.33)	0	0(0.00)	3	3(4.17)	0.7682

6.1.2 Eventos adversos graves

Nenhum evento adverso grave ocorreu.

6.1.3 Índice laboratorial

6.1.3.1 Rotina sanguínea

Para a fase I, a rotina sanguínea foi avaliada 3 dias após cada dose de vacinação para 72 participantes. Não foi observada diferença estatisticamente significativa antes e 3 dias após cada dose de vacinação entre três grupos. Além disso, todos os resultados da rotina sanguínea de 72 participantes foram normais, sem significado clínico após cada dose de vacinação.

6.1.3.2 Bioquímica sanguínea

Para a fase I, a bioquímica do sangue foi avaliada 3 dias após cada dose de vacinação para 72 participantes. Nenhuma diferença estatisticamente significativa foi observada antes e 3 dias após a vacinação da primeira dose entre os três grupos. Embora apenas um participante no grupo de dosagem média tenha sido anormal, com significado clínico com creatino fosfoquinase de Grau 1. Após a segunda dose, dois participantes no grupo de alta dosagem mostraram alterações anormais com significado clínico, um com ALT de Grau 1 e outro com AST de Grau 1.

6.1.3.3 Rotina de urina

Para a fase I, a rotina de urina foi avaliada 3 dias após cada dose de vacinação para 72 participantes. Nenhuma diferença estatisticamente significativa foi observada antes e 3 dias após a vacinação da primeira dose entre os três grupos. Enquanto apenas um participante no grupo de alta dosagem foi anormal, com significado clínico de glicose na urina de Grau 3.

Esse participante foi rastreado em 23 de abril de 2020 e todos os índices laboratoriais estavam normais com a glicose na urina de 2,8 mg / dL, depois foi recrutado para o grupo de alta dosagem em 25 de abril de 2020. No entanto, a glicose na urina (28 mg / dL) foi anormal com significado clínico três dias após a vacinação. Uma série de índices laboratoriais, como glicemia, hemoglobina glicosilada e rotina de urina, foi testada em 30 de abril de 2020. Os resultados foram 7,54 mg / dL para glicose no sangue, 5,6 mg / IL para glicose na urina e 6,30% para hemoglobina glicosilada com uma referência entre 4,00% ~ 6,50%.

Depois de confirmado por médicos e especialistas em DMC, esse participante pode ter um histórico de hiperglicemia. E a anormalidade da glicose na urina é improvável relacionada à vacinação. Após a segunda dose, um participante do grupo de dosagem média apresentou anormalidade com significado clínico com a proteína da urina de Grau 1.

Tabela 10 Índices laboratoriais para doses diferentes com um esquema de emergência

Dose	Índices	Média (N=24)	Alta (N=24)	Placebo (N=24)	Total (N=72)
Primeira	Índice laboratorial	1(4.17)	1(4.17)	1(4.17)	3(4.17)
	Grau 1	1(4.17)	-	1(4.17)	2(2.78)
	Grau 3	-	1(4.17)	-	1(1.39)
	Creatinofosfoquinase				
	Grau 1	1(4.17)	-	-	1(1.39)
	Hemácia na urina				
	Grau 1	-	-	1(4.17)	1(1.39)
	Glicose na urina				
	Grau 3	-	1(4.17)	-	1(1.39)
Segunda	Índice laboratorial				
	Grau 1	1(4.17)	1(4.17)	-	2(2.78)
	ALT				
	Grau 1		1(4.17)		1(1.39)
	AST				
	Grau 1		1(4.17)		1(1.39)
	Proteína na urina				
	Grau 1	1(4.17)			1(1.39)

6.1.4 Alterações de IL-6, IL-2 and TNF- α

Para 72 participantes na Fase I, as alterações de IL-6, IL-2 e TNF- α foram avaliadas 7 dias após cada dose de vacinação. Não foram observadas diferenças estatisticamente significativas antes e 7 dias após a vacinação da primeira dose entre os três grupos para IL-6 e IL-2. Enquanto o nível de TNF- α no grupo de alta dosagem aumentou levemente após a vacinação, com um aumento de 2 vezes. Após a segunda vacinação, não foram observadas diferenças estatisticamente significativas antes e 7 dias após a segunda vacinação entre três grupos para IL-6 e TNF- α . Enquanto o nível de IL-2 no grupo de dosagem média aumentou ligeiramente após a vacinação, com um aumento de 1,4 vezes, no grupo de alta dosagem houve um aumento de 0,5 vezes. Além disso, o nível de TNF- α no grupo de alta dosagem aumentou ligeiramente após a vacinação, com um aumento de 0,3 vezes.

Avaliação de imunogenicidade

Para a fase I, foram utilizados o nível de anticorpos neutralizantes (Nab) e os níveis de anticorpos IgG e IgM para avaliar a imunogenicidade desta vacina.

6.2.1 Resultados de anticorpos neutralizantes

Para o cronograma de emergência (dia 0,14), 72 participantes terminaram a vacinação em duas doses e a avaliação de imunogenicidade. Antes da vacinação, a taxa soropositiva ($\geq 1:8$) nos grupos de alta dosagem, média dosagem e placebo foi de 0,00%, respectivamente. Enquanto a taxa soropositiva ($\geq 1:4$) no grupo de dosagem média e placebo foi de 0,00%, apenas um sujeito (4,17%) no grupo de alta dosagem foi soropositivo. O GMT no grupo de alta dosagem, dosagem média e placebo foi de 2,1, 2,0 e 2,0, respectivamente. Não houve diferença estatisticamente significativa entre os três grupos.

Quatorze dias após a vacinação em duas doses, a taxa de soroconversão ($\geq 1:8$) nos grupos de alta dosagem, dosagem média e placebo foi de 50,00%, 45,83% e 0,00%, respectivamente. Enquanto a taxa de soroconversão ($\geq 1:4$) nos grupos de alta dosagem, média dosagem e placebo foi de 83,33%, 66,67% e 0,00%, respectivamente. O GMT no grupo de alta dosagem, dosagem média e placebo foi de 7,7, 5,6 e 2,0, respectivamente. E o GMT no grupo de alta e média dosagem foi comparável, não foi observada diferença significativa ($P = 0,2744$).

Tabela 11. Situações de imunogenicidade para os participantes 14 dias após a vacinação em duas doses na fase II (PPS)

	Índice	Média (N=24)	Alta (N=24)	Placebo (N=24)	Total (N=72)	P
Antes da vacinação	Soropositivo ($\geq 1:8$) n (%)	0(0.00)	0(0.00)	0(0.00)	0(0.00)	
	(95% CI)	(0.00,14.25)	(0.00,14.25)	(0.00,14.25)	(0.00,4.99)	1.0000
	Soropositivo ($\geq 1:4$) n (%)	0(0.00)	1(4.17)	0(0.00)	1(1.39)	
	(95% CI)	(0.00,14.25)	(0.11,21.12)	(0.00,14.25)	(0.04,7.50)	1.000
	GMT	2.0	2.1	2.0	2.0	
	(95% CI)	(2.0,2.0)	(1.9,2.2)	(2.0,2.0)	(2.0,2.1)	0.3731
14 dias após a vacinação	Soropositivo ($\geq 1:8$) n(%)	11(45.83)	12(50.00)	0(0.00)	23(31.94)	
	(95%CI)	(25.55,67.18)	(29.12,70.88)	(0.00,14.25)	(21.44,43.99)	0.0002
	Soropositivo ($\geq 1:4$) n(%)	16(66.67)	20(83.33)	0(0.00)	36(50.00)	
	(95%CI)	(44.68, 84.37)	(62.62, 95.26)	(0.00, 14.25)	(37.98, 62.02)	<0.0001
	Soroconversão (1:8) n(%)	11(45.83)	12(50.00)	0(0.00)	23(31.94)	0.0002
	(95%CI)	(25.55, 67.18)	(29.12, 70.88)	(0.00, 14.25)	(21.44, 43.99)	
	Soroconversão (1:4) n(%)	16(66.67)	20(83.33)	0(0.00)	36(50.00)	<0.0001

Índice	Média (N=24)	Alta (N=24)	Placebo (N=24)	Total (N=72)	P
(95%CI)	(44.68, 84.37)	(62.62, 95.26)	(0.00, 14.25)	(37.98, 62.02)	
GMT	5.6	7.7	2.0	4.4	<0.0001
(95%CI)	(3.6,8.7)	(5.2,11.5)	(2.0,2.0)	(3.5,5.6)	
GMI	2.802	3.741	1.000	2.189	<0.0001
(95%CI)	(1.807,4.347)	(2.535,5.521)	(1.000,1.000)	(1.740,2.752)	

* O método de Clopper-Pearson foi utilizado no cálculo do IC95%.

6.2.2 Avaliação de anticorpo IgG e IgM

Para o nível de anticorpos IgG, apenas 2 (2,78%) participantes eram soropositivos antes da vacinação. Não houve diferença estatisticamente significativa entre os três grupos. A taxa soropositiva para dosagem média em diferentes momentos (7 dias após a primeira dose, 14 dias após a primeira dose, 7 dias após a segunda dose e 14 dias após a segunda dose) foi de 4,17%, 25,00%, 29,17% e 75,00%, respectivamente. A taxa soropositiva para altas doses de diferentes momentos foi de 0%, 33,33%, 70,83% e 95,83%, respectivamente. As taxas soropositivas do anticorpo IgG no grupo de dosagem média e alta mostraram uma tendência significativa de aumento ao longo do tempo e atingiram um nível mais alto 14 dias após a vacinação em duas doses. Além disso, a taxa soropositiva no grupo de alta dosagem foi significativamente maior do que no grupo de dosagem média. No entanto, a taxa soropositiva para o grupo placebo permanece de 4,17% a 8,33%, e nenhuma mudança significativa ocorreu.

Tabela 12. Taxa soropositiva de anticorpo IgG para diferentes pontos no tempo com um plano de emergência (IC95%) (PPS)

Tempos	Média (N=24)	Alta (N=24)	Placebo (N=24)	Total (N=72)	P
Antes da vacinação	0(0.00)	0(0.00)	2(8.33)	2(2.78)	0.3239
	(0.00,14.25)	(0.00,14.25)	(1.03,27.00)	(0.34,9.68)	
7 dias após a primeira dose	1(4.17)	0(0.00)	1(4.17)	2(2.78)	1.0000
	(0.11, 21.12)	(0.00, 14.25)	(0.11, 21.12)	(0.34, 9.68)	
14 dias após a primeira dose	6(25.00)	8(33.33)	2(8.33)	16(22.22)	0.1054
	(9.77,46.71)	(15.63,55.32)	(1.03,27.00)	(13.27,33.56)	
7 dias após a segunda dose	7(29.17)	17(70.83)	2(8.33)	26(36.11)	<0.0001
	(12.62,51.09)	(48.91,87.38)	(1.03,27.00)	(25.12,48.29)	
14 dias após a segunda dose	18(75.00)	23(95.83)	2(8.33)	43(59.72)	<0.0001
	(53.29,90.23)	(78.88,99.89)	(1.03,27.00)	(47.50,71.12)	

* O método de Clopper-Pearson foi utilizado no cálculo do IC95%.

Para o nível de anticorpos IgM, apenas 1 (1,39%) participante era soropositivo antes da vacinação. Não houve diferença estatisticamente significativa entre os três grupos. A taxa soropositiva para dosagem média de diferentes momentos foi de 0%, 4,17%, 12,50% e 20,83%, respectivamente.

A taxa soropositiva para altas doses de diferentes momentos foi de 4,17%, 20,83%, 25,00% e 45,83%, respectivamente. A mesma tendência de aumento foi observada para o nível de anticorpos IgM em comparação com o nível de anticorpos IgG ao longo do tempo. No entanto, a taxa soropositiva para o grupo placebo permanece 0,00% durante todo o tempo do estudo.

Tabela 13. Taxa soropositiva de anticorpo IgM para diferentes pontos no tempo com um esquema de emergência (IC95%) (PPS)

Tempo	Média (N=24)	Alta (N=24)	Placebo (N=24)	Total (N=72)	P
Antes da vacinação	0(0.00)	1(4.17)	0(0.00)	1(1.39)	1.0000
	(0.00,14.25)	(0.11,21.12)	(0.00,14.25)	(0.04,7.50)	
7 dias após a primeira dose	0(0.00)	1(4.17)	0(0.00)	1(1.39)	1.0000
	(0.00,14.25)	(0.11,21.12)	(0.00,14.25)	(0.04,7.50)	
14 dias após a primeira dose	1(4.17)	5(20.83)	0(0.00)	6(8.33)	0.0418
	(0.11,21.12)	(7.13,42.15)	(0.00,14.25)	(3.12,17.26)	
7 dias após a segunda dose	3(12.50)	6(25.00)	0(0.00)	9(12.50)	0.0343
	(2.66,32.36)	(9.77,46.71)	(0.00,14.25)	(5.88,22.41)	
14 dias após a segunda dose	5(20.83)	11(45.83)	0(0.00)	16(22.22)	0.0007
	(7.13,42.15)	(25.55,67.18)	(0.00,14.25)	(13.27,33.56)	

* O método de Clopper-Pearson foi utilizado no cálculo do IC95%.

6.2.3 Resposta específica das células T(IFN- γ)

Para 72 participantes na Fase I, nenhuma resposta positiva específica de células T foi observada antes da vacinação. 14 dias após a primeira vacinação, não foi observada resposta positiva específica de células T no grupo de dosagem média. A taxa positiva no grupo de alta dosagem foi de 12,5%. 14 dias após a primeira vacinação, as taxas positivas nos grupos de alta dosagem, média dosagem e placebo foram de 20,83%, 45,83% e 8,33%, respectivamente. Todos os dados não forneceram evidências sobre a relação dose-resposta.

Tabela 14. Taxa soropositiva de IFN- γ para diferentes pontos no tempo com um cronograma de emergência (IC95%) (PPS)

Tempo	Média (N=24)	Alta (N=24)	Placebo (N=24)	Total (N=72)	P
Antes da vacinação	0(0.00)	0(0.00)	0(0.00)	0(0.00)	1.0000
	(0.00,14.25)	(0.00,14.25)	(0.00,14.25)	(0.00, 4.99)	
14 dias após a primeira dose	0(0.00)	3(12.50)	1(4.17)	4(5.56)	0.3143
	(0.00,14.25)	(2.66,32.36)	(0.11,21.12)	(1.53,13.62)	
14 dias após a segunda dose	11(45.83)	5(20.83)	2(8.33)	18 (25.00)	0.0094
	(25.55, 67.18)	(7.13, 42.15)	(1.03, 27.00)	(15.54, 36.60)	

7 Resultados do estudo de Fase II

7.1 Avaliação de segurança

7.1.1 Eventos adversos gerais

Para a Fase II, os dados de 300 participantes que receberam 2 doses da vacina ou placebo no dia 0,14 foram incluídos no conjunto de segurança. A taxa total de incidência de eventos adversos foi de 35,67%. E as taxas de incidência de eventos adversos nos grupos de alta dosagem, média dosagem e placebo foram de 40,00%, 38,33% e 21,67%, respectivamente. Diferenças estatisticamente significativas foram encontradas para a taxa de incidência de eventos adversos gerais entre os três grupos ($P = 0,0343$). A taxa de incidência de eventos adversos no grupo de alta dosagem foi a mais alta.

A taxa de incidência de eventos adversos relacionados à vacina, também conhecida como reação adversa, foi de 31,67%. E as taxas de incidência de reações adversas nos grupos de alta dosagem, média dosagem e placebo foram de 35,83%, 33,33% e 20,00%, respectivamente. Não foi encontrada

diferença estatisticamente significativa entre a taxa de incidência dos eventos adversos gerais entre os três grupos ($P = 0,0840$).

Todas as reações adversas ocorreram dentro de 7 dias após a vacinação. E as taxas de incidência de reações adversas nos grupos de alta dosagem, dosagem média e placebo ocorridas 30 minutos após a vacinação foram de 5,83%, 9,17% e 5,00%, respectivamente. Não foi encontrada diferença estatisticamente significativa entre a taxa de incidência dos eventos adversos gerais entre os três grupos ($P = 0,5863$).

Informações detalhadas estão listadas na Tabela 15.

7.1.2 Reações adversas

Para a Fase II, os dados de 300 participantes que receberam 2 doses de vacina ou placebo no dia 0,14 foram incluídos no conjunto de segurança. A maioria das reações adversas foram solicitadas (30,67%). As taxas de incidência de reações adversas nos grupos de alta dosagem, média dosagem e placebo foram de 37,50%, 25,00% e 8,33%, respectivamente. As taxas de incidência de reações adversas locais e sistêmicas solicitadas foram 21,33% e 13,67%, respectivamente.

Foram encontradas diferenças estatisticamente significativas para a taxa de incidência de reações adversas locais entre os três grupos ($P = 0,0318$). A taxa de incidência de eventos adversos no grupo de alta dosagem foi a mais alta. Uma reação local comum foi dor no local da administração. A reação adversa sistêmica mais comum foi febre.

Informações detalhadas estão listadas na Tabela 16.

7.1.3 Intensidade das reações adversas

Para a Fase II, os dados de 300 participantes que receberam 2 doses de vacina ou placebo no dia 0,14 foram incluídos no conjunto de segurança. As taxas de incidência de reações adversas de Grau 1 e 2 foram de 31,33% e 2,00%, respectivamente. Não houve reação adversa de Grau 3 observada. As taxas de incidência de reações adversas de Grau 1 nos grupos de alta dosagem, dosagem média e placebo foram de 35,83%, 32,50% e 12,99%, respectivamente. Não houve diferença estatisticamente significativa para a distribuição da intensidade das reações adversas entre os três grupos. De todas as reações adversas, a maioria delas foi solicitada. Informações detalhadas foram listadas na Tabela 17.

7.1.4 Eventos adversos graves

Nenhum evento adverso grave ocorreu..

Tabela 15. Taxa geral de incidência de eventos adversos entre diferentes grupos

EA	Média (N=120)		Alta (N=120)		Placebo (N=60)		Total (N=300)		P
	Casos	No. (%)	Casos	No. (%)	Casos	No. (%)	Casos	No. (%)	
Eventos adversos gerais	71	46(38.33)	82	48(40.00)	23	13(21.67)	176	107(35.67)	0.0343
Eventos adversos não relacionados À vacinação	12	9(7.50)	13	10(8.33)	5	4(6.67)	30	23(7.67)	0.9610
Eventos adversos relacionados à vacinação	59	40(33.33)	69	43(35.83)	18	12(20.00)	146	95(31.67)	0.0840
Dentro de 30 minutos	11	11(9.17)	7	7(5.83)	3	3(5.00)	21	21(7.00)	0.5863
Dentro de 7 dias	59	40(33.33)	69	43(35.83)	18	12(20.00)	146	95(31.67)	0.0840
Primeira dose	33	34(20.00)	39	29(24.17)	13	10(16.67)	85	63(21.00)	0.5182
Segunda dose	26	20(16.67)	30	20(16.81)	5	4(6.67)	61	44(14.72)	0.1338

Tabela 16. Taxa de incidência de reações adversas entre diferentes grupos com um esquema de emergência na fase II

Reações adversas	Média (N=120)		Alta (N=120)		Placebo (N=60)		Total (N=300)		P
	Casos	No. (%)	Casos	No. (%)	Casos	No. (%)	Casos	No. (%)	
Solicited adverse reactions	56	39(32.50)	64	41(34.17)	18	12(20.00)	138	92(30.67)	0.1263
Reações adversas sistêmicas	24	18(15.00)	22	15(12.50)	11	8(13.33)	57	41(13.67)	0.8633
Febre (temperatura axilar)	5	4(3.33)	1	1(0.83)	1	1(1.67)	7	6(2.00)	0.4505
Reação alérgica aguda	0	0(0.00)	1	1(0.83)	0	0(0.00)	1	1(0.33)	1.0000
Anormalidade da pele e mucosa	0	0(0.00)	0	0(0.00)	0	0(0.00)	0	0(0.00)	1.0000
Diarreia	6	6(5.00)	1	1(0.83)	1	1(1.67)	8	8(2.67)	0.1577
Anorexia	1	1(0.83)	0	0(0.00)	0	0(0.00)	1	1(0.33)	1.0000
Vômito	1	1(0.83)	0	0(0.00)	0	0(0.00)	1	1(0.33)	1.0000
Náusea	2	2(1.67)	3	3(2.50)	0	0(0.00)	5	5(1.67)	0.6373
Dor muscular (fora do local de administração)	3	3(2.50)	2	2(1.67)	2	1(1.67)	7	6(2.00)	1.0000
Cefaleia	2	2(1.67)	4	4(3.33)	1	1(1.67)	7	7(2.33)	0.7074
Tosse	0	0(0.00)	2	2(1.67)	0	0(0.00)	2	2(0.67)	0.3579
Fadiga	4	4(3.33)	8	7(5.83)	6	5(8.33)	18	16(5.33)	0.3151
Reações adversas locais	32	26(21.67)	42	32(26.67)	7	6(10.00)	81	64(21.33)	0.0318
Dor	27	25(20.83)	34	30(25.00)	7	6(10.00)	68	61(20.33)	0.0539
Induração	0	0(0.00)	1	1(0.83)	0	0(0.00)	1	1(0.33)	1.0000
Inchaço	2	2(1.67)	4	4(3.33)	0	0(0.00)	6	6(2.00)	0.3277
Vermelhidão	2	2(1.67)	2	2(1.67)	0	0(0.00)	4	4(1.33)	0.6892

Reações adversas	Média (N=120)		Alta (N=120)		Placebo (N=60)		Total (N=300)		P
	Casos	No. (%)	Casos	No. (%)	Casos	No. (%)	Casos	No. (%)	
Erupção cutânea	0	0(0.00)	0	0(0.00)	0	0(0.00)	0	0(0.00)	1.0000
Prurido	1	1(0.83)	1	1(0.83)	0	0(0.00)	2	2(0.67)	1.0000
Reações adversas não solicitadas	3	3(2.50)	5	3(2.50)	0	0(0.00)	8	6(2.00)	0.6564
Doença neurológica	1	1(0.83)	1	1(0.83)	0	0(0.00)	2	2(0.67)	1.0000
Sonolência	0	0(0.00)	1	1(0.83)	0	0(0.00)	1	1(0.33)	1.0000
Tontura	1	1(0.83)	0	0(0.00)	0	0(0.00)	1	1(0.33)	1.0000
Doença sistêmica e local de administração	2	2(1.67)	3	2(1.67)	0	0(0.00)	5	4(1.33)	0.6892
Dor torácica	0	0(0.00)	1	1(0.83)	0	0(0.00)	1	1(0.33)	1.0000
Descoloração no local de administração	1	1(0.83)	0	0(0.00)	0	0(0.00)	1	1(0.33)	1.0000
Dor no local de administração	0	0(0.00)	1	1(0.83)	0	0(0.00)	1	1(0.33)	1.0000
Hipoestesia no local de administração	1	1(0.83)	1	1(0.83)	0	0(0.00)	2	2(0.67)	1.0000
Doença cardíaca	0	0(0.00)	1	1(0.83)	0	0(0.00)	1	1(0.33)	1.0000
Palpitação	0	0(0.00)	1	1(0.83)	0	0(0.00)	1	1(0.33)	1.0000

Tabela 17. Intensidade das reações adversas entre diferentes grupos com um esquema de emergência na fase II

Reações adversas	Média (N=120)		Alta (N=120)		Placebo (N=60)		Total (N=300)		P
	Casos	No. (%)	Casos	No. (%)	Casos	No. (%)	Casos	No. (%)	
Reações adversas	59	40 (33.33)	69	43 (35.83)	18	12 (20.00)	146	95 (31.67)	0.0840
Grau 1	54	39 (32.50)	67	43 (35.83)	18	12 (20.00)	139	94 (31.33)	0.0891
Grau 2	5	4 (3.33)	2	2 (1.67)	0	0 (0.00)	7	6 (2.00)	0.3277
Grau 3	0	0 (0.00)	0	0 (0.00)	0	0 (0.00)	0	0 (0.00)	1.0000
Reações adversas solicitadas	56	39 (32.5)	64	41 (34.17)	18	12 (20.00)	138	92 (30.67)	0.1263
Grau 1	51	37 (30.83)	62	41 (34.17)	18	12 (20.00)	131	90 (30.00)	0.1411
Grau 2	5	4 (3.33)	2	2 (1.67)	0	0 (0.00)	7	6 (2.00)	0.3277
Grau 3	0	0 (0.00)	0	0 (0.00)	0	0 (0.00)	0	0 (0.00)	1.0000
Reações adversas sistêmicas	24	18 (15.00)	22	15 (12.50)	11	8 (13.33)	57	41 (13.67)	0.8633
Grau 1	24	18 (15.00)	21	15 (12.50)	11	8 (13.33)	56	41 (13.67)	0.8633
Grau 2	0	0 (0.00)	1	1 (0.83)	0	0 (0.00)	1	1 (0.83)	1.0000
Graue 3	0	0 (0.00)	0	0 (0.00)	0	0 (0.00)	0	0 (0.00)	1.0000

Reações adversas	Média (N=120)		Alta (N=120)		Placebo (N=60)		Total (N=300)		P
	Casos	No. (%)	Casos	No. (%)	Casos	No. (%)	Casos	No. (%)	
Reações adversas locais	32	26 (21.67)	42	32 (26.67)	7	6 (10.00)	81	64 (21.33)	0.0318
Grau 1	27	23 (19.17)	41	32 (26.67)	7	6 (10.00)	75	61 (20.33)	0.0294
Grau 2	5	4 (3.33)	1	1 (0.83)	0	0 (0.00)	6	5 (1.67)	0.2776
Grau 3	0	0 (0.00)	0	0 (0.00)	0	0 (0.00)	0	0 (0.00)	1.0000
Reações adversas não solicitadas	3	3 (2.50)	5	3 (2.50)	0	0 (0.00)	8	6 (2.00)	0.6564
Grau 1	3	3 (2.50)	5	3 (2.50)	0	0 (0.00)	8	6 (2.00)	0.6564
Grau 2	0	0 (0.00)	0	0 (0.00)	0	0 (0.00)	0	0 (0.00)	1.0000
Grau 3	0	0 (0.00)	0	0 (0.00)	0	0 (0.00)	0	0 (0.00)	1.0000

7.2 Avaliação de imunogenicidades

Para o esquema de emergência (Dia 0,14) na fase II, 297 participantes concluíram a avaliação de vacinação e imunogenicidade em duas doses. Antes da vacinação, nenhum participante era soropositivo usando o padrão de 1: 8 ou 1: 4. O GMT no grupo de alta dosagem, dosagem média e placebo foi de 2,0, 2,0 e 2,0, respectivamente. Não houve diferença estatisticamente significativa entre os três grupos. Quatorze dias após a vacinação em duas doses, a taxa de soroconversão ($\geq 1: 8$) nos grupos de alta dosagem, dosagem média e placebo foi de 98,32%, 92,37% e 3,33%, respectivamente. Enquanto a taxa de soroconversão ($\geq 1: 4$) nos grupos de alta dosagem, dosagem média e placebo foi de 99,16%, 95,76% e 8,33%, respectivamente. O GMT no grupo de alta dosagem, dosagem média e placebo foi de 34,5, 27,6 e 2,3, respectivamente. Os IMC foram 17,3, 13,8 e 1,1, respectivamente. E o GMT no grupo de alta e média dosagem foi comparável, não foi observada diferença significativa ($P = 0,1051$).

Informações detalhadas estão listadas na Tabela 18.

Tabela 18.

Situações de imunogenicidade para os participantes 14 dias após a vacinação em duas doses na fase II (PPS)

Índice		Média (N=120)	Alta (N=120)	Placebo (N=60)	Total (N=300)	P
Antes da vacinação	Soropositivo ($\geq 1:8$) n (%)	0(0.00)	0(0.00)	0(0.00)	0(0.00)	1.0000
	(95% CI)	(0.00,3.08)	(0.00,3.05)	(0.00,5.96)	(0.00,1.23)	
	Soroposit ($\geq 1:4$) n (%)	0(0.00)	0(0.00)	0(0.00)	0(0.00)	1.0000
	(95% CI)	(0.00,3.08)	(0.00,3.05)	(0.00,5.96)	(0.00,1.23)	
	GMT	2.0	2.0	2.0	2.0	NA
	(95% CI)	(2.0,2.0)	(2.0,2.0)	(2.0,2.0)	(2.0,2.0)	
14 dias após a vacinação	Soropositivo ($\geq 1:8$) n (%)	109(92.37)	117(98.32)	2(3.33)	228(76.77)	<0.0001
	(95% CI)	(86.01,96.45)	(94.06,99.80)	(0.41,11.53)	(71.54,81.45)	
	Soropositivo ($\geq 1:4$) n (%)	113(95.76)	118(99.16)	5(8.33)	236(79.46)	<0.0001
	(95% CI)	(90.39,98.61)	(95.41,99.98)	(2.76,18.39)	(74.41,83.91)	
	Soroconversão (1:8) n (%)	109(92.37)	117(98.32)	2(3.33)	228(76.77)	<0.0001

Índice	Média (N=120)	Alta (N=120)	Placebo (N=60)	Total (N=300)	P
(95% CI)	(86.01,96.45)	(94.06,99.80)	(0.41,11.53)	(71.54,81.45)	
Soroconversão (1:4) n (%)	113(95.76)	118(99.16)	5(8.33)	236(79.46)	<0.0001
(95% CI)	(90.39,98.61)	(95.41,99.98)	(2.76,18.39)	(74.41,83.91)	
GMT	27.6	34.5	2.3	18.2	<0.0001
(95% CI)	(22.7,33.5)	(28.5,41.8)	(2.0,2.5)	(15.5,21.4)	
GMI	13.804	17.270	1.127	9.103	<0.0001
(95% CI)	(11.362,16.772)	(14.270,20.902)	(1.006,1.263)	(7.730,10.719)	

* O método de Clopper-Pearson foi utilizado no cálculo do IC95%.

8 Discussão e conclusão geral

8.1 Segurança

Para 72 participantes na fase I, as taxas de incidência de reações adversas solicitadas nos grupos de alta dosagem, média dosagem e placebo foram de 37,50%, 25,00% e 8,33%, respectivamente. Para 300 participantes na fase II, as taxas de incidência de reações adversas nos grupos de alta dosagem, dosagem média e placebo foram de 37,50%, 25,00% e 8,33%, respectivamente. As taxas de incidência de reações adversas em dois grupos de vacinas foram maiores do que no grupo placebo, no entanto, nenhuma diferença estatisticamente significativa foi encontrada entre o grupo de dose média e alta. As reações adversas foram principalmente de Grau 1 e nenhuma reação adversa grave ocorreu. As reações adversas locais e sistêmicas comuns foram dor no local da injeção e febre. Não foram observadas diferenças significativas antes e 7 dias após a vacinação entre três grupos para IL-6, IL-2 e TNF- α ; apenas um ligeiro aumento foi observado, indicando um risco menor de imunopatologia induzida pela vacina SARS-CoV-2.

8.2 Imunogenicidade

Entre todos os participantes na fase I com anticorpo neutralizante negativo menor que 1: 8 antes da vacinação, a taxa de soroconversão ($\geq 1: 8$) nos grupos de alta dosagem, dosagem média e placebo foi de 50,00%, 45,83% e 0,00%, respectivamente. O GMT no grupo de alta dosagem, dosagem média e placebo foi de 7,7, 5,6 e 2,0, respectivamente. A taxa soropositiva de anticorpos IgG nos grupos de alta dosagem, dosagem média e placebo foi de 95,83%, 75,00% e 8,33%, respectivamente. Enquanto os IgM foram 45,83%, 20,83% e 0,00%, respectivamente. A resposta imune induzida pelo grupo de alta dosagem foi superior à do grupo de dosagem média. Os participantes do grupo placebo não conseguiram induzir a resposta imune. Para 300 participantes na fase II, a taxa de soroconversão ($\geq 1: 8$) nos grupos de alta dosagem, dosagem média e placebo foi de 98,32%, 92,37% e 3,33%, respectivamente. O GMT no grupo de alta dosagem, dosagem média e placebo foi de 34,5, 27,6 e 2,3, respectivamente. O GMT no grupo de alta e média dosagem foi comparável.

Além disso, a resposta imune na fase II foi muito melhor do que na fase I, a razão é que o cultivo de vírus da vacina usada para a fase I é diferente da vacina usada para a fase II, mas o outro processo de fabricação permanece o mesmo. A fábrica de células foi usada para fabricar a vacina usada na fase I, enquanto o processo de fabricação modificado e melhorado com biorreator foi aplicado para a vacina usada na fase II, que poderia induzir uma melhor resposta imune em humanos.

14 dias após a primeira vacinação, as taxas positivas de IFN- γ nos grupos de alta dosagem, média dosagem e placebo foram de 20,83%, 45,83% e 8,33%, respectivamente. Todos os dados não forneceram evidências sobre a relação dose-resposta. Com base nesses resultados, não observamos imunidade celular óbvia induzida pela vacina SARS-CoV-2, e mais estudos devem ser realizados. De acordo com dados anteriores, o uso de plataformas de vacina que provavelmente induzem uma resposta Th1 pode ser considerado para aumentar os níveis de anticorpos neutralizantes e reduzir o risco de doença aumentada; no entanto, se a vacina puder induzir uma resposta Th2, também poderá aumentar o risco de doença aumentada.

Em resumo, a taxa de soroconversão e os níveis de GMT dos participantes com anticorpo neutralizante negativo antes da imunização foram significativamente elevados após a conclusão da vacinação de duas doses, e o GMT no grupo de alta e média dose foi comparável. Foi observada uma imunogenicidade relativamente boa com duas doses da vacina em um esquema de 0,14.

8.3 Conclusões gerais

Em conclusão, todos os dados das fases I / II do ensaio clínico indicou segurança e imunogenicidade favoráveis com um esquema de duas doses da vacina SARS-CoV-2. O GMT no grupo de alta e média dosagem foi comparável. Com base nos resultados, não observamos imunidade celular óbvia induzida pela vacina SARS-CoV-2, e mais estudos devem ser realizados. Não foram observadas alterações significativas dos fatores inflamatórios, indicando um pequeno risco de imunopatologia induzida pela vacina SARS-CoV-2.

Documento 2:

Resposta nº 1 a primeira
lista que questionamentos
ANVISA

5. Informar se foram avaliadas respostas imunes por faixa etária e apresentar estes resultados, caso disponíveis;

Resposta: Para respostas imunes por faixa etária, realizamos vários ensaios clínicos para diferentes populações, respectivamente. Para adultos de 18 a 59 anos, o ensaio clínico está em andamento e já obtivemos resultados parciais.

Para idosos com 60 anos ou mais, o ensaio clínico está em andamento e obteremos os resultados em Agosto. Os dados preliminares de segurança deste estudo estão resumidos da seguinte forma: Um total de 422 indivíduos, 72 na fase I e 350 na fase II, serão designados para receber duas doses de vacina ou placebo na programação do dia 0, 28. Este ensaio clínico foi iniciado em maio e agora está em andamento na Fase II. **Para dosagem média na fase I**, dados de 36 participantes que receberam vacina ou placebo foram incluídos no conjunto de segurança. A taxa total de incidência de eventos adversos foi de 30,56% (11/36). E as taxas de incidência de eventos adversos de Grau 1 e Grau 2 foram 27,78% (10/36) e 13,89% (5/36), respectivamente. Não foram relatados eventos adversos graves. Os eventos adversos mais comuns foram dor no local da injeção (2,78%), vermelhidão (5,56%) e náusea (5,56%). **Para alta dosagem na Fase I**, dados de 36 participantes que receberam vacina ou placebo foram incluídos no conjunto de segurança. A taxa total de incidência de eventos adversos foi de 27,78% (10/36). E as taxas de incidência de eventos adversos de Grau 1 e 2 foram de 25,00% (9/36) e 2,78% (1/36), respectivamente. Não foram relatados eventos adversos graves. Os eventos adversos mais comuns foram dor no local da injeção (2,78%), prurido (2,78%), dor muscular (5,56%) e dor de cabeça (5,56%). **Para a Fase II**, os dados de 349 participantes que receberam 1 dose de vacina ou placebo foram incluídos no conjunto de segurança 1. Neste momento o monitoramento de segurança está em andamento e nenhum Grau 3 e eventos adversos graves foram relatados.

Para crianças com menos de 18 anos, iniciaremos o ensaio clínico quando obtivermos os resultados gerais do ensaio clínico de fase I / II em adultos, que talvez inicie em agosto.

Documento 3:

Brochura do investigador

Sinovac Research & Development Co., Ltd.
No.39 Shangdi Xi Road, Haidian District, Beijing-100085, P.R. China

Vacina adsorvida COVID-19 (inativada)
(Vacina SARS-CoV-2 (Célula Vero), Inativada)
Brochura do Investigador

Version 1.1

北京科兴中维生物技术有限公司
SINOVAC RESEARCH & DEVELOPMENT CO., LTD.

Os materiais de pesquisa fornecidos na Brochura do Investigador pertencem à Sinovac Research & Development Co., Ltd., e ninguém pode fornecê-los sem autorização por escrito do dono.

5. Ensaio Clínicos

5.1 Ensaio Clínicos vacina COVID-19 em adultos saudáveis

Para avaliar a segurança, tolerabilidade e imunogenicidade preliminar de diferentes doses de vacina administradas em diferentes esquemas de imunização em adultos, foi realizado um ensaio clínico de Fase I / II randomizado, duplo-cego e controlado por placebo, no Condado de Suining, província de Jiangsu em abril. 2020. Até agora, 144 indivíduos na fase I (143 indivíduos completaram a primeira dose de vacinação) e 600 indivíduos na fase II (todos completaram a primeira dose de vacinação) foram inscritos.

Até agora, os resultados de segurança e imunogenicidade para o esquema de emergência (Dia 0,14) foram relatados em 72 adultos na Fase I e 300 adultos na Fase II. O esquema de rotina (dia 0,28) ainda está em andamento.

Para a segurança na Fase I, as taxas de incidência de reações adversas solicitadas nos grupos de alta dosagem, média dosagem e placebo foram de 37,50%, 25,00% e 8,33%, respectivamente. Na Fase II, as taxas de incidência de reações adversas nos grupos de alta dosagem, dosagem média e placebo foram de 37,50%, 25,00% e 8,33%, respectivamente. As taxas de incidência de reações adversas nos dois grupos de vacinas foram maiores do que no grupo placebo, no entanto, nenhuma diferença estatisticamente significativa foi encontrada entre os grupos de dose média e alta. As reações adversas foram principalmente de Grau 1 e nenhuma reação adversa grave ocorreu.

Para imunogenicidade, a taxa de soroconversão na Fase I nos grupos de alta dosagem, média dosagem e placebo foi de 50,00%, 45,83% e 0,00%, respectivamente. O GMT no grupo de alta dosagem, dosagem média e placebo foi de 7,7, 5,6 e 2,0, respectivamente. A taxa soropositiva de anticorpos IgG nos grupos de alta dosagem, dosagem média e placebo foi de 95,83%, 75,00% e 8,33%, respectivamente. Enquanto as taxas de IgM foram 45,83%, 20,83% e 0,00%, respectivamente. Os participantes do grupo placebo não conseguiram induzir a resposta imune. Na Fase II, a taxa de soroconversão nos grupos de alta dosagem, dosagem média e placebo foi de 98,32%, 92,37% e 3,33%, respectivamente. O GMT no grupo de alta dosagem, dosagem média e placebo foi de 34,5, 27,6 e 2,3, respectivamente. O GMT no grupo de alta e média dosagem foi comparável.

Para imunidade celular, nenhuma resposta positiva específica de células T foi observada antes da vacinação em 72 participantes. 14 dias após a primeira vacinação, nenhuma resposta positiva específica de células T foi observada no grupo de dosagem média. A taxa positiva no grupo de alta dosagem foi de 12,5%. 14 dias após a segunda vacinação, as taxas positivas nos grupos de alta dosagem, dosagem média e placebo foram 20,83%, 45,83% e 8,33%, respectivamente. Todos os dados não forneceram evidências sobre a relação dose-resposta. Com base nesses resultados, não observamos imunidade celular óbvia induzida pela vacina SARS-CoV-2 e mais estudos devem ser realizados.

Conclusão: em conclusão, todos os dados do ensaio clínico de Fase I / II indicaram segurança e imunogenicidade favoráveis com um esquema de duas doses da vacina SARS-CoV-2. O GMT no grupo de alta e média dosagem foi comparável. Com base nos resultados, não observamos imunidade celular óbvia induzida pela vacina SARS-CoV-2, e mais estudos devem ser realizados. Não foram observadas alterações significativas dos fatores inflamatórios, indicando um pequeno risco de imunopatologia induzida pela vacina SARS-CoV-2.

5.2 Ensaio Clínico da vacina COVID-19 na população saudável com mais de 60

Objetivo: Avaliar a segurança e a imunogenicidade preliminar de diferentes doses de vacina em população saudável com mais de 60 anos.

Desenho: a Fase I / II é um estudo clínico randomizado, duplo-cego e controlado por placebo, e 72 participantes saudáveis na Fase I e 350 participantes na Fase II com idade superior a 60 anos foram designados para receber 2 doses de diferentes dosagens de vacina ou placebo em um esquema de rotina (dia 0,28) para avaliar a segurança e imunogenicidade.

Progresso: o ensaio clínico ainda está em andamento.

Tabela 17 Taxa de incidência de reações adversas entre diferentes grupos com um esquema de emergência na Fase I

Reações Adversas	Média (N=24)		Alta (N=24)		Placebo (N=24)		Total (N=72)		P
	Casos	No. (%)	Casos	No. (%)	Casos	No. (%)	Casos	No. (%)	
Reações adversas solicitadas	7	6(25.00)	13	9(37.50)	3	2(8.33)	23	17(23.61)	0.0695
Reações adversas sistêmicas	2	2(8.33)	6	4(16.67)	2	1(4.17)	10	7(9.72)	0.4858
Febre	0	0(0.00)	1	1(4.17)	0	0(0.00)	1	1(1.39)	1.0000
Reação alérgica aguda	0	0(0.00)	1	1(4.17)	0	0(0.00)	1	1(1.39)	1.0000
Diarreia	0	0(0.00)	1	1(4.17)	0	0(0.00)	1	1(1.39)	1.0000
Fadiga	2	2(8.33)	3	3(12.50)	2	1(4.17)	7	6(8.33)	0.8654
Reações adversas locais	5	4(16.67)	7	5(20.83)	1	1(4.17)	13	10(13.89)	0.3164
Dor	5	4(16.67)	7	5(20.83)	1	1(4.17)	13	10(13.89)	0.3164
Reações adversas não solicitadas	1	1(4.17)	2	2(8.33)	0	0(0.00)	3	3(4.17)	0.7682
Doença sistêmica e local de administração	0	0(0.00)	1	1(4.17)	0	0(0.00)	1	1(1.39)	1.0000
Descoloração no local de administração	0	0(0.00)	1	1(4.17)	0	0(0.00)	1	1(1.39)	1.0000
Doença gastrointestinal	1	1(4.17)	1	1(4.17)	0	0(0.00)	2	2(2.78)	1.0000
Dor abdominal	0	0(0.00)	1	1(4.17)	0	0(0.00)	1	1(1.39)	1.0000
Hipogastralgia	1	1(4.17)	0	0(0.00)	0	0(0.00)	1	1(1.39)	1.0000

Tabela 18 Taxa de incidência de reações adversas entre diferentes grupos com um esquema de emergência na Fase II

Reações adversas	Média (N=120)		Alta (N=120)		Placebo (N=60)		Total (N=300)		P
	Casos	No. (%)	Casos	No. (%)	Casos	No. (%)	Casos	No. (%)	
Reações adversas solicitadas	56	39(32.50)	64	41(34.17)	18	12(20.00)	138	92(30.67)	0.1263
Reações adversas sistêmicas	24	18(15.00)	22	15(12.50)	11	8(13.33)	57	41(13.67)	0.8633
Febre (temperatura axilar)	5	4(3.33)	1	1(0.83)	1	1(1.67)	7	6(2.00)	0.4505
Reação alérgica aguda	0	0(0.00)	1	1(0.83)	0	0(0.00)	1	1(0.33)	1.0000
Anormalidades da pele e da mucosa	0	0(0.00)	0	0(0.00)	0	0(0.00)	0	0(0.00)	1.0000
Diarreia	6	6(5.00)	1	1(0.83)	1	1(1.67)	8	8(2.67)	0.1577
Anorexia	1	1(0.83)	0	0(0.00)	0	0(0.00)	1	1(0.33)	1.0000
Vômito	1	1(0.83)	0	0(0.00)	0	0(0.00)	1	1(0.33)	1.0000
Náusea	2	2(1.67)	3	3(2.50)	0	0(0.00)	5	5(1.67)	0.6373
Mialgia (fora do local de administração)	3	3(2.50)	2	2(1.67)	2	1(1.67)	7	6(2.00)	1.0000
Cefaleia	2	2(1.67)	4	4(3.33)	1	1(1.67)	7	7(2.33)	0.7074
Tosse	0	0(0.00)	2	2(1.67)	0	0(0.00)	2	2(0.67)	0.3579
Fadiga	4	4(3.33)	8	7(5.83)	6	5(8.33)	18	16(5.33)	0.3151
Reações adversas locais	32	26(21.67)	42	32(26.67)	7	6(10.00)	81	64(21.33)	0.0318
Dor	27	25(20.83)	34	30(25.00)	7	6(10.00)	68	61(20.33)	0.0539
Induração	0	0(0.00)	1	1(0.83)	0	0(0.00)	1	1(0.33)	1.0000
Inchaço	2	2(1.67)	4	4(3.33)	0	0(0.00)	6	6(2.00)	0.3277
Eritema	2	2(1.67)	2	2(1.67)	0	0(0.00)	4	4(1.33)	0.6892
Erupção cutânea	0	0(0.00)	0	0(0.00)	0	0(0.00)	0	0(0.00)	1.0000
Prurido	1	1(0.83)	1	1(0.83)	0	0(0.00)	2	2(0.67)	1.0000
Reações adversas não	3	3(2.50)	5	3(2.50)	0	0(0.00)	8	6(2.00)	0.6564

Reações adversas	Média (N=120)		Alta (N=120)		Placebo (N=60)		Total (N=300)		P
	Caso s	No. (%)	Caso s	No. (%)	Caso s	No. (%)	Caso s	No. (%)	
solicitadas									
Doença neurológica	1	1(0.83)	1	1(0.83)	0	0(0.00)	2	2(0.67)	1.000 0
Sonolência	0	0(0.00)	1	1(0.83)	0	0(0.00)	1	1(0.33)	1.000 0
Tontura	1	1(0.83)	0	0(0.00)	0	0(0.00)	1	1(0.33)	1.000 0
Doença sistêmica e local de administração	2	2(1.67)	3	2(1.67)	0	0(0.00)	5	4(1.33)	0.689 2
Dor torácica	0	0(0.00)	1	1(0.83)	0	0(0.00)	1	1(0.33)	1.000 0
Descoloração no local de administração	1	1(0.83)	0	0(0.00)	0	0(0.00)	1	1(0.33)	1.000 0
Dor no local de administração	0	0(0.00)	1	1(0.83)	0	0(0.00)	1	1(0.33)	1.000 0
Hipoestesia no local de administração	1	1(0.83)	1	1(0.83)	0	0(0.00)	2	2(0.67)	1.000 0
Doença cardíaca	0	0(0.00)	1	1(0.83)	0	0(0.00)	1	1(0.33)	1.000 0
Palpitação	0	0(0.00)	1	1(0.83)	0	0(0.00)	1	1(0.33)	1.000 0

Tabela 19 Situações de imunogenicidade para participantes 14 dias após a vacinação em 2 doses na Fase I (PPS)

	Índice	Média (N=24)	Alta (N=24)	Placebo (N=24)	Total (N=72)	P
Antes da vacinação	Soropositivo ($\geq 1:8$) n (%)	0(0.00)	0(0.00)	0(0.00)	0(0.00)	
	(95% CI)	(0.00,14.25)	(0.00,14.25)	(0.00,14.25)	(0.00,4.99)	1.0000
	Soropositivo ($\geq 1:4$) n (%)	0(0.00)	1(4.17)	0(0.00)	1(1.39)	
	(95% CI)	(0.00,14.25)	(0.11,21.12)	(0.00,14.25)	(0.04,7.50)	1.000
	GMT	2.0	2.1	2.0	2.0	
	(95% CI)	(2.0,2.0)	(1.9,2.2)	(2.0,2.0)	(2.0,2.1)	0.3731
14 dias após a vacinação	Soropositivo ($\geq 1:8$) n (%)	11(45.83)	12(50.00)	0(0.00)	23(31.94)	
	(95%CI)	(25.55,67.18)	(29.12,70.88)	(0.00,14.25)	(21.44,43.99)	0.0002
	Soropositivo ($\geq 1:4$) n (%)	16(66.67)	20(83.33)	0(0.00)	36(50.00)	
	(95%CI)	(44.68, 84.37)	(62.62, 95.26)	(0.00, 14.25)	(37.98, 62.02)	<0.0001
	Soroconversão (1:8) n (%)	11(45.83)	12(50.00)	0(0.00)	23(31.94)	0.0002
	(95%CI)	(25.55, 67.18)	(29.12, 70.88)	(0.00, 14.25)	(21.44, 43.99)	
	Soroconversão (1:4) n (%)	16(66.67)	20(83.33)	0(0.00)	36(50.00)	<0.0001
	(95%CI)	(44.68, 84.37)	(62.62, 95.26)	(0.00, 14.25)	(37.98, 62.02)	
	GMT	5.6	7.7	2.0	4.4	<0.0001
	(95%CI)	(3.6,8.7)	(5.2,11.5)	(2.0,2.0)	(3.5,5.6)	<0.0001
	GMI	2.802	3.741	1.000	2.189	<0.0001
	(95%CI)	(1.807,4.347)	(2.535,5.521)	(1.000,1.000)	(1.740,2.752)	

* O método de Clopper-Pearson foi utilizado no cálculo do IC95%.

Tabela 20 Situação de imunogenicidade para participantes 14 dias após vacinação em 2 doses na Fase II (PPS)

	Índice	Média (N=120)	Alta (N=120)	Placebo (N=60)	Total (N=300)	P
Antes da vacinação	Soropositivo ($\geq 1:8$) n (%)	0(0.00)	0(0.00)	0(0.00)	0(0.00)	1.0000
	(95% CI)	(0.00,3.08)	(0.00,3.05)	(0.00,5.96)	(0.00,1.23)	
	Soropositivo ($\geq 1:4$) n (%)	0(0.00)	0(0.00)	0(0.00)	0(0.00)	1.0000
	(95% CI)	(0.00,3.08)	(0.00,3.05)	(0.00,5.96)	(0.00,1.23)	
	GMT	2.0	2.0	2.0	2.0	NA
	(95% CI)	(2.0,2.0)	(2.0,2.0)	(2.0,2.0)	(2.0,2.0)	
14 dias após a vacinação	Soropositivo ($\geq 1:8$) n (%)	109(92.37)	117(98.32)	2(3.33)	228(76.77)	<0.0001
	(95% CI)	(86.01,96.45)	(94.06,99.80)	(0.41,11.53)	(71.54,81.45)	
	Soropositivo ($\geq 1:4$) n (%)	113(95.76)	118(99.16)	5(8.33)	236(79.46)	<0.0001
	(95% CI)	(90.39,98.61)	(95.41,99.98)	(2.76,18.39)	(74.41,83.91)	
	Soroconversão (1:8) n (%)	109(92.37)	117(98.32)	2(3.33)	228(76.77)	<0.0001
	(95% CI)	(86.01,96.45)	(94.06,99.80)	(0.41,11.53)	(71.54,81.45)	

Índice	Média (N=120)	Alta (N=120)	Placebo (N=60)	Total (N=300)	P
Soroconversã o (1:4) n (%)	113(95.76)	118(99.16)	5(8.33)	236(79.46)	<0.000 1
(95% CI)	(90.39,98.61)	(95.41,99.98)	(2.76,18.39)	(74.41,83.91)	
GMT	27.6	34.5	2.3	18.2	<0.000 1
(95% CI)	(22.7,33.5)	(28.5,41.8)	(2.0,2.5)	(15.5,21.4)	
GMI	13.804	17.270	1.127	9.103	<0.000 1
(95% CI)	(11.362,16.772)	(14.270,20.902)	(1.006,1.263)	(7.730,10.719)	

* O método de Clopper-Pearson foi utilizado no cálculo do IC95%.

Tabela 21 Taxa soropositiva de IFN- γ para diferentes momentos no esquema de emergência (IC95%) (PPS)

Pontos do tempo	Média (N=24)	Alta (N=24)	Placebo (N=24)	Total (N=72)	P
Antes da vacinação	0(0.00) (0.00,14.25)	0(0.00) (0.00,14.25)	0(0.00) (0.00,14.25)	0(0.00) (0.00, 4.99)	1.0000
14 dias após a primeira dose	0(0.00) (0.00,14.25)	3(12.50) (2.66,32.36)	1(4.17) (0.11,21.12)	4(5.56) (1.53,13.62)	0.3143
14 dias após a segunda dose	11(45.83) (25.55, 67.18)	5(20.83) (7.13, 42.15)	2(8.33) (1.03, 27.00)	18 (25.00) (15.54, 36.60)	0.0094

5.3 Outros estudos clínicos relevantes de vacinas
Tabela 22 Status de Estudos Clínicos de Vacinas do Novo Coronavírus no Mundo

País	Tipo de Vacina	Data de início do estudo	Local do estudo	Investigador	Patrocinador	Desenho do estudo	Vacina controle	Resultado do estudo	Publicações / Fonte de Informação
China	Vacina de vetor	Março, 2020	Wuhan	Jiangsu Province CDC	Institute of Bioengineering, Academy of Military Medicine, Academy of Military Sciences & CanSino Biological Co., Ltd.	Ensaio clínico de fase I do novo coronavírus reestruturado (adenovírus como vetor), conduzido em adultos saudáveis de 18 a 60 anos, num único centro com doses escalonadas.	NA	Pendente	Chinese Clinical Trial Registration Center (http://www.chictr.org.cn) ChiCTR2000030906
China	Vacina de vetor	Abril, 2020	Wuhan	Jiangsu Province CDC	Institute of Bioengineering, Academy of Military Medicine, Academy of Military Sciences & Konsino Biological Co., Ltd.	Ensaio clínico de fase II do novo coronavírus reestruturado (adenovírus como vetor), conduzido em adultos saudáveis com mais de 18 anos, duplo cego, randomizado e controlado com placebo.	Placebo	Pendente	Chinese Clinical Trial Registration Center (http://www.chictr.org.cn) ChiCTR2000031781
China	Vacina Inativada	Março, 2020.	Wuzhi, Henan	Henan Province CDC	Wuhan Institute of Biological Products Co., Ltd	Avaliação de segurança e imunogenicidade da vacina inativada do novo coronavírus (células Vero) em humanos saudáveis com 6 anos e mais, ensaio clínico Fase I/II, duplo cego, randomizado e controlado com placebo.	Placebo	Pendente	Chinese Clinical Trial Registration Center (http://www.chictr.org.cn) ChiCTR2000031809

País	Tipo de Vacina	Data de início do estudo	Local do estudo	Investigador	Patrocinador	Desenho do estudo	Vacina controle	Resultado do estudo	Publicações / Fonte de Informação
China	Vacina inativada	Abril, 2020	Shangqiu, Henan	Henan Province CDC	Beijing Institute of Biological Products Co., Ltd	Avaliação de segurança e imunogenicidade da vacina inativada do novo coronavírus (células Vero) em humanos saudáveis com mais de 3 anos , ensaio clínico Fase I/II, duplo cego, randomizado e controlado com placebo.	Placebo	Pendente	Chinese Clinical Trial Registration Center (http://www.chictr.org.cn) ChiCTR2000032459
Estados Unidos da América	RNA	Março, 2020.	DC, Washington; Maryland ;Georgia	National Institute of Allergy and Infectious Disease (NIAID)	National Institute of Allergy and Infectious Disease (NIAID)	Estudo de segurança e imunogenicidade da vacina 2019-nCoV (mRNA-1273), fase I, aberto, em adultos saudáveis	NA	Pendente	Clinical Trials.gov NCT04283461
Estados Unidos da América	DNA	Abril, 2020	Missouri; Pennsylvania	Inovio Pharmaceuticals	Inovio Pharmaceuticals	Estudo de avaliação de segurança, tolerabilidade e imunogenicidade da INO-480, uma vacina profilática contra SARS-CoV2, fase I, administrada por via intradérmica, estudo aberto. Seguido pela eletroporação em adultos saudáveis.	NA	Pendente	Clinical Trials.gov NCT04336410
Reino Unido	Vacina de vetor	Abril, 2020	St. George's university hospital, etc	Oxford University	Oxford University	Estudo de fase I/II para determinar a eficácia, segurança e imunogenicidade da vacina candidata do coronavírus (COVID-19 ChAdOx1 nCoV-19), no Reino Unido, em voluntários saudáveis	Vacina para meningite e epidemia	Pendente	Clinical Trials.gov NCT04324606

Documento 4:

Resultados preliminares
do estudo de fase I/II em
maiores de 60 anos
(Estudo PRO-nCOV-
1002)

A Randomized, Double-blind, Placebo-controlled Phase I/II Clinical Trial, to Evaluate the Safety and Immunogenicity of SARS-CoV-2 Vaccine (Vero cell), Inactivated in Elderly Aged 60 Years and above

Name of Investigational Product: **SARS-CoV-2 Vaccine (Vero cell), Inactivated**

Sponsor: **Sinovac Life Sciences Co., Ltd.**

Study Period: **May, 2020 to Sep 2020**

Principal Investigator: **Yuliang Zhao**

Institution of the Study: **Hebei Provincial Center for Disease Control and Prevention**

Contact Person of Sponsor: **Gang Zeng**

Tel: **+86 010-82799315**

Fax: **+86 010-82890408**

E-mail : **zengg@sinovac.com**

GCP Compliance: **The trial was conducted in accordance with the standards of Good Clinical Practice (as defined by the International Conference on Harmonization), and Chinese regulatory requirements.**

Abbreviations

AE	Adverse Event
CDC	Center for Disease Control and Prevention
CDE	Center for Drug Evaluation
CFDA	China Food and Drug Administration
COVID-19	Corona Virus Disease 2019
NMPA	National Medical Products Administration
CFDI	Center for Food and Drug Inspection
CRF	Case Report Form
eCRF	Electronic Case Report Form
EDC	Electronic Data Capture
FAS	Full Analysis Set
GCP	Good Clinical Practice
IEC	Independent Ethics Committee
ITT	Intention-to-Treat
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities
PI	Principal Investigator
PPS	Per Protocol Set
PT	Preferred Term
SAE	Serious Adverse Event
SARS	Severe Acute Respiratory Syndrome
SARS-CoV-2	Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2
SOC	System Organ Class
SOP	Standard Operation Procedure
SS	Safety Set
SUSAR	Suspected Unexpected Serious Adverse Reaction

Synopsis

Name of Sponsor/Company: Sinovac Life Sciences Co., Ltd.	Individual Study Table Referring to Part of the Dossier Volume: Page:	(For National Authority Use Only)
Name of Finished Product: SARS-CoV-2 Vaccine (Vero cell), Inactivated		
Name of Active Ingredient: SARS-CoV-2 virus Antigen		
Title of Study: A Randomized, Double-blind, Placebo-controlled Phase I/II Clinical Trial, to Evaluate the Safety and Immunogenicity of SARS-CoV-2 Vaccine (Vero cell), Inactivated in Elderly Aged 60 Years and above		
Investigators: Yuliang Zhao, Hebei Provincial Center for Disease Control and Prevention		
Study centre (s): Renqiu City Center for Disease Control and Prevention		
Publication (reference) None		
Studied period (years): (date of first enrolment) (date of last completed) May 2020 - July 2020	Phase of development: Phase I/II	
Objectives: To evaluate the safety, tolerability and the preliminary immunogenicity of SARS-CoV-2 vaccine		
Methodology: Randomized, double-blind, placebo-controlled		
Number of participants (planned and analyzed): 422 participants were planned to enroll into in this study, with 72 in phase I and 350 in phase II clinical trial.		
Diagnosis and main criteria for inclusion: Inclusion Criteria: - Healthy participants aged 60 years and above; - Be able to understand and sign the informed consent voluntarily; - Provide legal identification.		

Name of Sponsor/Company: Sinovac Life Sciences Co., Ltd.	Individual Study Table Referring to Part of the Dossier	<i>(For National Authority Use Only)</i>
Name of Finished Product: SARS-CoV-2 Vaccine (Vero cell), Inactivated	Volume: Page:	
Name of Active Ingredient: SARS-CoV-2 virus Antigen		

Test product, dose and mode of administration, batch number:

Group	Name	Package	Antigen content	Manufacturer	Batch number	Expiration date
Low dosage vaccine	Inactivated SARS-CoV-2 Vaccine (Vero Cell)	Pre-filled syringe	300SU/0.5mL	Sinovac (R&D)	20200307	2023.03.20
Medium dosage vaccine	Inactivated SARS-CoV-2 Vaccine (Vero Cell)	Pre-filled syringe	600SU/0.5mL	Sinovac (R&D)	20200412	2023.04.08
High dosage vaccine	Inactivated SARS-CoV-2 Vaccine (Vero Cell)	Pre-filled syringe	1200SU/0.5mL	Sinovac (R&D)	20200411	2023.04.07
Placebo	Aluminum hydroxide diluent	Pre-filled syringe	0SU/0.5mL	Sinovac (R&D)	2020022801	2023.02.27

Dose and Administration:

Intramuscularly inject to the deltoid of the upper arm, with a single dose of 0.5mL investigational vaccine or control vaccine, at the two doses schedule on day 0,28. The vaccine should be shaken well before inoculation.

Name of Sponsor/Company: Sinovac Life Sciences Co., Ltd.	Individual Study Table Referring to Part of the Dossier Volume: Page:	(For National Authority Use Only)
Name of Finished Product: SARS-CoV-2 Vaccine (Vero cell), Inactivated		
Name of Active Ingredient: SARS-CoV-2 virus Antigen		

SUMMARY-CONCLUSIONS

SAFETY RESULTS:

A total of 421 subjects received at least one dose of vaccine or placebo in the phase I/II clinical trial. At present, both phase I and II clinical trials have completed the collection of adverse events within 28 days after two-dose vaccination. The combined results of Phase I and Phase II showed that the incidence rates of adverse reactions in low dosage group, medium dosage group, high dosage group, and placebo group were 20.00%, 20.00%, 21.95% and 20.55%, respectively. There was no significant difference in the overall adverse reactions among the four groups. All adverse reactions were mild and moderate. Pain at injection site was the most frequently reported symptoms, with the incidence rates of 11.00%, 11.20%, 8.94% and 4.11%, respectively. The headache and mucocutaneous eruption in high dosage group were slightly higher than that in other three groups. A total of 7 subjects experienced serious adverse events and all of them were assessed as unrelated to vaccination by investigators.

The safety results of phase I/II showed that the two-dose immunization schedule with different dosage of vaccine had favorable safety among elderly.

EFFICACY RESULTS:

In the phase I/II clinical trial, only one subject of phase II was positive for neutralizing antibody before vaccination according the seropositive threshold of 1:8, indicating that this population is generally susceptible to COVID-19.

In phase I, the seroconversion rates ($\geq 1:8$) in medium dosage group, high dosage group and placebo group were 100.00%, 95.65% and 0.00% respectively 28 days after the whole-schedule vaccination. GMTs (1:) were 54.9, 64.4 and 2.0, and GMIs were 27.5, 32.2 and 1.0, respectively. In phase II, the seroconversion rates ($\geq 1:8$) in low dosage group, medium dosage group, high dosage group and placebo group were 90.72%, 97.96%, 100.00% and 0.00% respectively 28 days after the whole-schedule vaccination. GMTs (1:) were 23.4, 42.2, 49.9 and 2.1, and GMIs were 11.7, 20.9, 24.2 and 1.0, respectively. The immunogenicity results of the medium dosage group and high dosage group were comparable in both trials, and the results of phase I and phase II were similar. In addition, the immune response of the medium dosage group and high dosage group were better than the low dosage group in phase II.

Conclusion

In conclusion, all the data from phase I/II clinical trial indicated favorable safety and immunogenicity with 0,28 schedule of SARS-CoV-2 Vaccine in the elderly aged 60 years and above. The immunogenicity of the medium dosage group and the high dosage group were comparable and all better than that of the low dosage group. Based on these results, the medium dosage could be adopted in phase 3 clinical trial.

Date of report: Sep 02, 2020

Contents

Conclusion.....	5
1 Ethics	8
2 Investigators and study administrative structure.....	8
3 Introduction	8
4 Study Objectives	9
4.1 Phase I.....	9
4.2 Phase II.....	9
5 Study plan	9
5.1 Overall study design	9
5.2 Study endpoints.....	10
5.2.1 Endpoints of Phase I.....	10
5.2.2 Endpoints of Phase II.....	11
5.3 Study participants	11
5.3.1 Inclusion criteria	11
5.3.2 Exclusion criteria	11
5.3.3 Exclusion criteria for the second vaccination	12
5.4 Treatment.....	13
5.4.1 Trial vaccine	13
5.4.2 Randomization and binding.....	13
5.5 Safety and immunogenicity measurements	14
5.5.1 Overview of schedule of procedures	14
5.5.2 Safety measurements assessed.....	16

5.5.3	Immunogenicity measurements assessed	22
5.6	Statistical methods planned in the protocol and determination of sample size	22
5.6.1	Statistical and analytical plans	22
5.7	Processing of Missing Data	24
6	Study results	24
6.1	Study population	24
6.1.1	Subjects disposition and analysed	24
6.1.2	Demographics.....	26
6.2	Safety evaluation for phase I/II	27
6.2.1	Adverse events.....	27
6.2.2	Serious adverse events.....	35
6.3	Immunogenicity evaluation	37
6.3.1	Immunogenicity results in Phase I	37
6.3.2	Immunogenicity results in phase II	38
7	Discussion and overall conclusion	40
7.1	Safety	40
7.2	Immunogenicity	40
7.3	Overall conclusion.....	40

1 Ethics

The clinical trial was conducted in accordance with the ethical principles in Hebei CDC and the principles of Declaration of Helsinki. In addition, this trial was conducted in accordance with standards of Good Clinical Practice (as defined by the International Conference on Harmonization), and Chinese regulatory requirements.

Any problems related to safety of the clinical study in the process of the clinical study such as change of the clinical study protocol or participant information page and serious adverse events in the clinical study were timely reported to the DMC and ethics committee.

2 Investigators and study administrative structure

Principal investigator: Yuliang Zhao from Hebei Center for Disease Control and Prevention;

Coordinating investigator: Hui Jin from Renqiu City Center for Disease Control and Prevention;

Data management: Meta Clinical Technology Co., Ltd.;

Statistician: Beijing Key Tech Statistics Technology Co., Ltd.;

Central laboratory facilities: National institutes for food and drug control.

3 Introduction

SARS-CoV-2 Vaccine (Vero cell), Inactivated developed by Sinovac Life Sciences Co., Ltd (hereinafter referred to as "Sinovac") is indicated for active immunization against disease caused by SARS-COV-02. Regarding to the pre-clinical studies, the results of single dose toxicity test in rats, active systemic anaphylaxis test in guinea pigs, repetitive dose toxicity test in rats and Cynomolgus monkey all indicated that the vaccine has good safety in animals, while reproductive and developmental toxicity test in rats is still in progress. In addition, immunogenicity test in mice and rats revealed favorable immunogenicity; the virus challenge test in rhesus monkeys showed that the inactivated SARS-CoV-2 vaccine has significant protective effect.

SARS-CoV-2 vaccine was approved for clinical trials on April 13th, 2020, with approval number of 2020L00018. Phase I/II clinical trials of SARS-CoV-2 Vaccine is conducted by Jiangsu Provincial Center for Disease Control and Prevention in April, 2020, to evaluate the safety, tolerability and immunogenicity of different dosage of vaccine using different immunization schedules in adults aged 18-59 years.

➤ Safety

For phase I, the incidence rates of adverse reactions in medium dosage, high dosage, and placebo groups among 72 participants on an emergency schedule were 29.17%, 37.50%, and 8.33%, respectively; while for 71 participants on a routine schedule, the incidence rates were 12.50%, 16.67%, and 13.04%, respectively. For phase II, the incidence rates of adverse reactions among 300 participants on an emergency schedule were 33.33%, 35.00%, and 21.67%, respectively; while the incidence rates of adverse reactions on a routine schedule were 19.17%, 19.17%, and 18.33%, respectively. Within each schedule, there was no significant difference in the occurrence of adverse reactions among all vaccine and placebo groups. Furthermore, the incidence rates of adverse reactions in the medium and high dosage group were comparable, indicating that there was no dose-related aggravating concern on safety.

Most of the adverse reactions in phase I/II were solicited adverse reactions and mild in severity.

After each administration, pain at injection site and fatigue were the most frequently reported symptoms both in phase I/II. Three serious adverse events were reported in phase II of the emergency schedule and neither was vaccine related.

➤ **Neutralization antibody results**

In the phase I/II clinical trial, all subjects were negative for neutralizing antibody before vaccination according the seropositive threshold of 1:8, indicating that this population is generally susceptible to COVID-19.

To study the kinetics of neutralizing antibody production of this vaccine, blood samples were collected from different timepoints in emergency schedule (7/14 days after first dose, 7/14/28 days after second dose) and in routine schedule (28 days after first dose, 7/14/28 days after second dose). There was an obvious dose-response trend among the vaccine group, however, no changes in seropositivity frequencies and GMTs were found for the placebo group, which indicating that the vaccine has been shown to induce immune responses to SARS-CoV-2 in adults.

While for the evaluation in phase II, the seroconversion rates increased to above 90% both in the high dosage and medium dosage group 14 days after the second vaccination, and between 14 days and 28 days after the second injection, the seroconversion rates and GMT level in the vaccine group remained stable in emergency schedule. As concerned of immune response induced by medium dosage and high dosage vaccine, the GMT between the two group were comparable, no significant difference was observed.

It's worth noting that the results showed that the immune response in phase II was much better than that in phase I, the reason is that the virus cultivation of vaccine used for phase I is different with the vaccine used for phase II but the other manufacturing process remains the same. Cell factory was used to manufacturing vaccine used in phase I, while modified and improved manufacturing process with bioreactor was applied for vaccine used in phase II which could induce better immune response in human.

In summary, the seroconversion rate and GMT levels of the participants with negative neutralizing antibody before immunization were significantly increased after completion of two doses vaccination, with either schedule. A relatively good immunogenicity with two doses of vaccine on a 0,14 schedule or 0,28 schedule was observed.

In order to evaluate the safety, tolerability and immunogenicity of different dosage of vaccine in elderly aged 60 years and above, we conducted this phase I/II clinical trials of SARS-CoV-2 Vaccine.

4 Study Objectives

4.1 Phase I

To evaluate the safety, tolerability and preliminary immunogenicity of different dosage vaccine in elderly.

4.2 Phase II

To evaluate the safety and immunogenicity of different dosage vaccine in elderly, so as to determine the appropriate dosage and immunization schedule for further clinical evaluation.

5 Study plan

5.1 Overall study design

Phase I is a randomized, double-blind and placebo controlled clinical trial, and 72 healthy elderly aged 60 years and above were designed to be enrolled and randomly assigned into three groups to receive 2 doses of medium or high dosage vaccine or placebo on a routine schedule (Day 0,28). Phase II is also a randomized, double-blind and placebo controlled clinical trial, a total of 350 healthy elderly aged 60 years and above were designed to be enrolled and randomly assigned into four groups on a routine schedule (Day 0,28) to evaluate the safety and immunogenicity of SARS-CoV-2 vaccine.

All vaccinated participants were observed on site for immediate adverse events (AEs) for 30 minutes after vaccination. Solicited local or systemic AEs occurring within 7 days, unsolicited local or systemic AEs occurring within 28 days, and serious AEs occurring within 12 months after vaccination were recorded on diary cards.

In order to determine the antibody level, blood samples will be collected from participants at different timepoints to evaluate the immunogenicity and immune persistence of the vaccine.

Details of phase I/II clinical trial are shown in Table 1.

Table 1. Study design for phase I/II clinical trial

Phase	Low	Medium	High	Placebo	Total	Blood collection (Day)
Phase I	--	24	--	12	36	0,28,56,208,388
	--	--	24	12	36	0,28,56,208,388
Phase II	100	100	100	50	350	0,56,208,388

5.2 Study endpoints

5.2.1 Endpoints of Phase I

5.2.1.1 Primary Endpoint

- Incidence of adverse reactions occurred from the beginning of the vaccination to 28 days after the whole schedule vaccination.

5.2.1.2 Secondary Endpoints

➤ Safety endpoints

- Incidence of adverse reactions 7 days after each dose of vaccination;
- Incidence of SAEs from the beginning of the vaccination to 12 months post the whole-schedule vaccination.

➤ Immunogenicity endpoints

- The seropositive rate, GMT, and GMI of neutralizing antibodies 28 days after the whole-schedule vaccination;
- The seropositive rate, GMT, and GMI of neutralizing antibodies 28 days after the first dose vaccination.

5.2.1.3 Exploratory Endpoints

- The seropositive rate and GMT 12 months after the whole-schedule vaccination.

5.2.2 Endpoints of Phase II

5.2.2.1 Primary Endpoint

- The seroconversion rate of neutralizing antibodies 28 days after the whole-schedule vaccination.

5.2.2.2 Secondary Endpoints

➤ Immunogenicity endpoints

- The seropositive rate, GMT, and GMI of neutralizing antibodies 28 days after the whole-schedule vaccination;

➤ Safety endpoints

- Incidence of adverse reactions 7 days after each dose of vaccination;
- Incidence of adverse reactions occurred from the beginning of the vaccination to 28 days after the whole schedule vaccination;
- Incidence of SAEs from the beginning of the vaccination to 6 months post the whole-schedule vaccination.

5.2.2.3 Exploratory Endpoints

- The seropositive rate and GMT 12 months after the whole-schedule vaccination.

5.3 Study participants

5.3.1 Inclusion criteria

- Healthy participants aged 60 years and above;
- Participants could understand and sign the informed consent voluntarily;
- With legal capacity, with equal percentage of each gender.

5.3.2 Exclusion criteria

- Travel/residence history of Wuhan city and surrounding areas or other communities with reported cases within 14 days before trial;
- History of exposure to Novel Coronavirus infection (nucleic acid positive) within 14 days prior to the trial;
- Exposed to patients with fever or respiratory symptoms from Wuhan city and surrounding areas or from communities with reported cases within 14 days prior to the trial;
- Two or more cases of fever and/or respiratory symptoms in a small area such as home, office, school and class within 14 days prior to the trial;
- History of SARS infection;
- History of SARS-CoV-2 infection;
- History of asthma, history of allergy to vaccines or vaccine ingredients, and severe adverse reactions to vaccines, such as urticaria, dyspnea, and angioneurotic edema;

- Congenital malformations or developmental disorders, genetic defects, severe malnutrition, etc.;
- Autoimmune disease or immunodeficiency/immunosuppression;
- Patients with serious chronic diseases, serious cardiovascular diseases, uncontrolled hypertension and diabetes, liver and kidney diseases, malignant tumors, etc.;
- Serious neurological disorder (epilepsy, convulsions or convulsions) or psychosis;
- History of thyroid disease or thyroidectomy, absence of spleen, functional absence of spleen, and absence of spleen or splenectomy caused by any circumstance;
- Coagulation dysfunction (such as coagulation factor deficiency, coagulation disease, platelet abnormality) or obvious bruising or coagulation disorder diagnosed by doctors;
- Immunosuppressive therapy, cytotoxic therapy, inhaled corticosteroids (excluding corticosteroid spray therapy for allergic rhinitis, and surface corticosteroid therapy for acute non-complicated dermatitis) in the past 6 months;
- Long history of alcohol or drug abuse;
- Received blood products within 3 months prior to receiving the experimental vaccine;
- Received other research drugs within 30 days prior to receiving the experimental vaccine;
- Received live attenuated vaccine within 14 days prior to receiving the experimental vaccine;
- Received subunit or inactivated vaccine within 7 days prior to receiving the experimental vaccine;
- Onset of various acute or chronic diseases within 7 days prior to the study;
- Underarm body temperature of $>37.0^{\circ}\text{C}$ before inoculation of experimental vaccine;
- In the opinion of the investigator, the participants had any other factors that made them unsuitable to participate in the clinical trial.

5.3.3 Exclusion criteria for the second vaccination

If the following adverse events (1-4) occur, further vaccination is prohibited, while the participant can continue to finish other study steps according to the judgment of the investigator. If any of the following AEs (5-6) occur, the investigator should determine whether to continue the vaccination. If any of the following AEs (7-10) occur, the vaccination may be postponed within the time window specified in the program.

- (1) The same vaccine other than the experimental vaccine was used during the study;
- (2) Any serious adverse event related to the vaccination of the investigational product;
- (3) Severe allergic reaction or hypersensitivity after vaccination (including urticaria/rash appeared within 30 minutes after vaccination);
- (4) Any confirmed or suspected autoimmune disease or immunodeficiency disease, including human immunodeficiency virus (HIV) infection;
- (5) If acute or newly onset chronic disease occurs during vaccination;
- (6) Other reactions (including severe pain, severe swelling, severe restriction of movement,

SARS-CoV-2 Vaccine (Vero cell), Inactivated persistent high fever, severe headache, or other systemic or local reactions) considered by the researcher;

- (7) Acute illness (acute illness refers to moderate or severe illness with or without fever) at the time of vaccination;
- (8) Axillary temperature of $>37.0^{\circ}\text{C}$ during vaccination;
- (9) Received subunit vaccine or inactivated vaccine within 7 days and attenuated live vaccine within 14 days;
- (10) Any other factors which are unsuitable for participation into the clinical trial as judged by the investigator.

5.4 Treatment

5.4.1 Trial vaccine

SARS-CoV-2 Vaccine is derived from SARS-CoV-2 virus (strain CZ02) then cultured in African green monkey kidney cell (Vero Cell), followed by culture, harvest, inactivation, concentration, purification and aluminium hydroxide adsorption. It contains novel coronavirus (SARS-CoV-2), aluminium hydroxide, disodium hydrogen phosphate, sodium dihydrogen phosphate, sodium chloride and so on. The vaccine is preservative free. The packaged is vial or pre-filled syringe with an extractable volume of 0.5mL. The dosages for medium and high are 600SU and 1200SU, respectively. Vaccines should be stored and transported at $2-8^{\circ}\text{C}$, preventing from light.

Eligible participants are intramuscularly injected at the lateral deltoid muscle of the upper arm, with a single dose of 0.5mL investigational vaccine or control vaccine, at the two doses schedules of day 0,28. The vaccine should be shaken well before inoculation.

Table 2. Information of Investigational Vaccine

Group	Name	Package	Antigen content	Manufacturer	Batch number	Expiration date
Low dosage vaccine	Inactivated SARS-CoV-2 Vaccine (Vero Cell)	Pre-filled syringe	300SU/0.5 mL	Sinovac (R&D)	20200307	2023.03.20
Medium dosage vaccine	Inactivated SARS-CoV-2 Vaccine (Vero Cell)	Pre-filled syringe	600SU/0.5 mL	Sinovac (R&D)	20200412	2023.04.08
High dosage vaccine	Inactivated SARS-CoV-2 Vaccine (Vero Cell)	Pre-filled syringe	1200SU/0.5 mL	Sinovac (R&D)	20200411	2023.04.07
Placebo	Aluminum hydroxide diluent	Pre-filled syringe	0SU/0.5mL	Sinovac (R&D)	2020022801	2023.02.27

5.4.2 Randomization and binding

5.4.2.1 Randomization

In phase I and phase II clinical trial, the blinding code should be generated by the randomization statistician with the method of block randomization using SAS software (version 9.4). The blinding code refers to the list of the correspondence between the random number and the trial products (i.e., vaccine or placebo), which is prepared in duplicate and should be sealed after the completion of the blind coding. The original copy should be kept by the investigator for unblinding of the trial, and the duplicate copy should be kept by the sponsor. In the phase I clinical trial, the vaccine (or placebo)

SARS-CoV-2 Vaccine (Vero cell), Inactivated numbers are E001-E072. In the phase II clinical trial, the vaccine (or placebo) number numbers are E101-E450.

The blinding code of the backup vaccine (or placebo) is also generated by the randomization statistician using SAS software (version 9.4). In the phase I clinical trial, the backup vaccine (or placebo) is prepared in a 1:1:1 ratio of medium dosage, high dosage vaccine, and placebo, and the backup vaccine (or placebo) numbers are X001-X012. In phase II clinical trial, the backup vaccine (or placebo) is prepared in a 2:2:2:1 ratio of low dosage, medium dosage, high dosage vaccine, and placebo. In case of the circumstances such as color change and damage of the trial products, the inoculation personnel should report to the person in charge of the site and principle investigator, the initiation procedure of the backup vaccine should be started up, a backup vaccine (or placebo) number should be obtained through the online backup vaccine acquisition system, and the corresponding backup vaccine should be used instead of the problem vaccine.

All trial vaccines and placebos will be pasted with blind labels. The subjects should be inoculated with the vaccine labelled with the number which is in accordance with their study number assigned at the enrolment.

5.4.2.2 Blinding

In this study, a double-blind design is adopted, in which the randomization statistician and other personnel who do not participate in the trial will engaged in vaccine (or placebo) blinding, i.e. pasting the printed number label to the specified location of the vaccine (or placebo), according to the generated blinding code. The whole process of vaccine (or placebo) blinding will be supervised by the randomization statistician. The blinding code should be sealed after the completion of the blind coding.

The whole process of blinding must be recorded in writing. Personnel who conduct blinding are forbidden to participate in other relevant work of this clinical trial, and should not disclose the blinding code to any person participating in this clinical trial.

5.4.2.3 Emergency Unblinding

Except for the blinding, the statistician should prepare emergency envelopes reserved for the potential emergency unblinding. In each envelope, there is a random password which can correspond to any study number, and the actual group of this study number can be disclosed through the online unblinding system. Each random password represents a chance of unblinding, that is to say, only one study number can be unblinded using a certain password, and then it will be invalid, and it is also invalid for the already unblended study number. In this study, 3 emergency envelopes are prepared in the phase I clinical trial, and 10 emergency envelopes are prepared for the phase II clinical trial. All the emergency envelopes are kept by the personnel in charge of the study site. Sealed status of the emergency envelopes should be checked during the blind audit process.

5.4.2.4 Unblinding Regulations

The phase I and phase II clinical trials will be unblinded according to the following time points: the unblinding will be conducted after the serum antibody test results of the 28th day after the whole schedule vaccination are obtained. The unblinding will be jointly implemented by the sponsor, the principle investigator and the statistical party, and a record of unblinding should be kept.

5.5 Safety and immunogenicity measurements

5.5.1 Overview of schedule of procedures

5.5.1.1 Visit Plan

Table 3. Follow-up Visits of Phase I/II Clinical Trial

Visits		1	2	3	4	5	6	7
Date of Visit	D-14~D0	D0	D8 ^e	D28 ^e	D36 ^e	D56 ^e	D208 ^e	D388 ^e
Preliminary notification, subject enrolment	X							
Informed consent		X						
Demographic information		X						
Regular examination		X						
Inclusion/exclusion criteria screening ^a		X		X				
Neutralizing antibody test		X		X ^f		X	X	X
Vaccination ^b		X		X				
Subject self-recording of the safety observation on diary cards ^c		X	X	X	X	X		
Adverse reaction/event monitoring (including level 3 or higher, SAE) ^{cd}		X	X	X	X	X	X	X
Records of concomitant use of drug/vaccine ^{cd}		X	X	X	X	X	X	X

- a) Before each dose vaccination, inclusion/exclusion criteria screening is required;
- b) Subjects will be observed for 30 minutes on site to determine the situation of adverse events, especially acute allergic reactions, and then followed by regular follow-ups as required;
- c) Safety observation includes assessment of adverse reactions/events and temperature measurement. Body temperature should be measured every day within 0~7 days after each dose vaccination and whenever fever is suspected. Safety observation data are required to be recorded in the diary cards 28 days after each dose. The investigator regularly interviews the subjects to verify and record adverse events and concomitant use of drugs / vaccines.
- d) During D56-D388, only SAE and drug use associated with SAE are collected;
- e) See “Visit Plan” for the time window;
- f) Only for Phase I clinical trial.

Visit Plan:

Visit 1—Day 0—eligible subjects enrolled, collect blood, and the first dose administration.

Visit 2—the 8th day after the first dose- verify safety observations and concomitant use of drug and other vaccine.

Visit 3—the 28th day (+ 10 days) after the first dose- verify the safety observations and concomitant use of drug and other vaccine, collect blood (only for phase I), and the second dose administration.

Visit 4—the 8th day after the second dose- verify safety observations and concomitant use of drug and other vaccine.

Visit 5—the 28th day (+ 10 days) after the second dose- verify the safety observations and concomitant use of drug and other vaccine, collect blood.

Visit 5~Visit 6—verify SAE observation, drug use associated with SAE, and other special circumstances.

Visit 6—day 180 (+30 day) after the second dose-verify SAE observation, drug use associated with SAE, and other special circumstances, and collect blood.

Visit 6~Visit 7—verify SAE observation, drug use associated with SAE, and other special circumstances.

Visit 7— day 360 (+30 day) after the second dose-verify SAE observation, drug use associated with SAE, and other special circumstances, and collect blood.

5.5.2 Safety measurements assessed

5.5.2.1 Safety observation method

Diary cards are distributed to subjects after each dose vaccination to record the solicited (local or systemic) within 0~7 days after vaccination, and the unsolicited adverse events within 0~28 days after vaccination. Subjects are required to fill in their diary cards in detail within 0-28 days after vaccination, to record any clinical symptoms, concomitant use of drugs and other vaccines. The investigators verify the adverse events reported by subjects.

Systematic observation is carried out within 7 days after vaccination. Subjects are required to closely observe their own symptoms and vital signs and fill in the diary card every day. The investigator collected the safety data within 0~7 days after vaccination through visits (no less than 2 times of face-to-face visits for the phase I clinical trial); the safety data within 8~28 days are collected by the combination of subjects' spontaneous report and investigators' regular follow-up. The follow-up safety observation will continue until the 28th day after vaccination.

The subjects are informed to record the adverse events at any time. Acute allergic reactions, severity level 3 and above adverse events and SAE should be reported to the investigators timely. After the investigators are informed, they should conduct investigation, verification and follow-up until the adverse event is solved, and finally complete the detailed investigation and follow-up records, which should include the following contents:

- Description of adverse events
- Start time and end time of adverse events
- Severity level
- Relevance to vaccination
- Laboratory testing results
- Treatment measures

Timely treatment should be provided with regard to the acute allergic reactions and severity level 3 and above adverse events, in order to relieve the sufferings of the subjects as soon as possible; in case of SAE after vaccination, green channel for medical rescue should be started and medical treatment shall be timely provided; drug treatment and medical treatment during each follow-up should be recorded in detail.

5.5.2.2 Definition

The safety of vaccines will be evaluated according to the scope, intensity, and severity of the local adverse events, systemic adverse events, abnormality of vital signs as well as laboratory index, and the correlation of the above events with vaccination. All adverse medical events occurring during the trial (since signing of the informed consent form) should be collected and recorded, recorded and should be reported to the sponsor and CRA by the investigator.

- Adverse events (AE): Adverse medical events that occur after vaccination, but are not necessarily causally related to the trial vaccine.
- Adverse reactions: the adverse events related to the trial vaccination during the vaccination according to the prescribed dose and procedure.
- Serious adverse event (SAE): it refers to the events during the clinical trial that need hospitalization treatment, prolong hospitalization time, disability, affect working ability, endanger life or death, cause congenital malformation, etc.

Solicitation/non-solicitation adverse events: In this trial, the solicitation period is 0-7 days after each dose of vaccination, and the non-solicitation period is 8-28 days. The solicited adverse events refer to the solicited symptoms occur within the solicitation period, and the unsolicited adverse events refer to the unsolicited symptoms occur within the solicitation period, and any symptoms occur within the non-solicitation period.

5.5.2.3 Safety observation index

Solicited local adverse events: pain, induration, swelling, redness, rash, pruritus;

Solicited systemic adverse events (including vital signs): fever (axillary temperature), acute allergic reaction, skin and mucosa abnormality, diarrhea, anorexia, vomiting, nausea, muscle pain, headache, cough, fatigue.

5.5.2.4 Correlation of Adverse Events with Vaccines

The investigators should try their best to explain the adverse events, and assess the possible casual relationship, i.e. the causal relationship between investigational vaccine and alternative causes (e.g. history of underlying disease, concomitant treatment). This applies to all AEs including serious and non-serious ones.

Causality assessment will be determined by the extent to which an event can be reasonably explained in one or more of the following areas:

Reactions with similar nature have been observed for the similar products;

The same event has been reported in the literatures of the drug products of the similar type;

The event appears with vaccination of the investigational vaccine and recurs after re-vaccination of the investigational vaccine.

According to the definition, all solicited AEs occurring at the injection site will be considered to be associated with vaccination.

Causality of AE with vaccination should be assessed by the investigator on the basis of the following questions, whether there is a national possibility that the AE is caused by vaccination according to your judgement:

a. Definitely unrelated: adverse events are caused by other factors, such as the subject's clinical condition, other treatments or concomitant drugs.

b. Possibly unrelated: adverse events may be caused by other factors, such as the subject's clinical condition, other treatments or concomitant drug. The occurrence of the adverse events are inconsistent with the known information of the investigational vaccine.

c. Possibly related: adverse events are consistent with known information of the investigational vaccine and have a causal relationship with the investigational vaccine, but may also be related to other factors.

d. Probably related: the occurrence of adverse events are consistent with known information of the investigational vaccine and are causally related to the investigational vaccine and cannot be explained by other factors, such as the subject's clinical condition, other treatments or concomitant drugs.

e. Certainly related: the occurrence of adverse events is consistent with known information of the investigational vaccine and are causally related to the investigational vaccine and cannot be explained by other factors, such as the subject's clinical condition, other treatments or concomitant use. In addition, adverse events recur when subjects were re-administered the investigational vaccine.

5.5.2.5 Assessment of severity

The severity of clinical adverse events will be assessed according to grading scales from National Medical Products Administration, China in 2019, as shown in the tables below.

Table 4. Severity grading criteria for local adverse events

	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4
Pain	Not affecting or slightly affecting physical activity	Affecting physical activity	Affecting daily life	Loss of basic self-care ability, or hospitalization
Induration*#	Diameter 2.5 to <5 cm or area 6.25 to <25 cm ² without affecting or slightly affecting daily life	5 to <10 cm in diameter or 25 to <100 cm ² in area or affecting daily life	Diameter ≥10 cm or area ≥100 cm ² or ulceration or secondary infection or phlebitis or aseptic abscess or wound drainage or seriously affecting daily life	Abscess, exfoliative dermatitis, dermal or deep tissue necrosis
Swelling #	Diameter 2.5 to <5 cm or area 6.25 to <25 cm ² without affecting or slightly affecting daily life	5 to <10 cm in diameter or 25 to <100 cm ² in area or affecting daily life	Diameter ≥10 cm or area ≥100 cm ² or ulceration or secondary infection or phlebitis or aseptic abscess or wound drainage or seriously affecting daily life	Abscess, exfoliative dermatitis, dermal or deep tissue necrosis
Redness#	Diameter 2.5 to <5 cm or area 6.25 to <25 cm ² without affecting or slightly affecting daily life	5 to <10 cm in diameter or 25 to <100 cm ² in area or affecting daily life	Diameter ≥10 cm or area ≥100 cm ² or ulceration or secondary infection or phlebitis or aseptic abscess or wound drainage or seriously affecting daily life	Abscess, exfoliative dermatitis, dermal or deep tissue necrosis
Rash* #	Diameter 2.5 to <5 cm or area 6.25 to <25 cm ² without affecting or slightly affecting daily life	5 to <10 cm in diameter or 25 to <100 cm ² in area or affecting daily life	Diameter ≥10 cm or area ≥100 cm ² or ulceration or secondary infection or phlebitis or aseptic abscess or wound drainage or seriously affecting daily life	Abscess, exfoliative dermatitis, dermal or deep tissue necrosis
Pruritus	Itching at injection site, relieved within 48 hours	Itching at injection site, did not alleviate within 48 h after treatment	Affecting daily life	NA

* In addition to directly measuring the diameter for grading evaluation, sclerosis and rash should also record the progress of measurement, results.

The maximum measured diameter or area should be used for induration and swelling, rash and red; evaluation and grading should be based on functional grade and actual measurement results, and higher grading indicators should be selected.

Table 5. Severity grading criteria for systemic adverse events

		Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4
Acute allergic reaction*		Local urticaria (blisters), no treatment required	Local urticaria need treatment or mild angioedema, no treatment required	Extensive urticaria or angioedema treated or mild bronchospasm	Anaphylactic shock or life-threatening bronchospasm or laryngeal edema
Abnormal skin and mucosa		Erythema/pruritus/color change	Diffuse rash/maculopapular rash/dryness/desquamation	Blister/exudation/desquamation/ulcer	Exfoliative dermatitis involving mucosa, erythema multiforme, or suspected Stevens-Johnsons syndrome
Diarrhea		Mild or transient, 3-4 times/day, abnormal stool, or mild diarrhea lasting less than 1 week	Moderate or persistent, 5-7 times/day, abnormal stool, or diarrhea >1 week	>7 times/day, abnormal stool, or hemorrhagic diarrhea, orthostatic hypotension, electrolyte imbalance, requiring intravenous infusion >2L	Hypotensive shock, hospitalization
Anorexia		Decreased appetite, not affecting food intake	Decreased appetite, reduced food intake, not affecting body weight	Decreased appetite, and significantly reduced body weight	Need intervention (such as gastric tube feeding, parenteral nutrition)
Vomiting		1-2 times/24 hours without affecting activity	3-5 times/24 hours or affecting activity	>6 times within 24 hours or requiring intravenous fluid infusion	Hospitalization or other nutrition routes due to hypotensive shock
Nausea		Transient (<24 hours) or intermittent and basically normal food intake	Persistent nausea leads to reduced food intake (24-48 hours)	Persistent nausea leads to almost no food intake (>48 hours) or requires intravenous fluids	life threatening (e.g., hypotensive shock)
Muscle pain (non-inoculated site)		Does not affect daily activities	Slightly affects daily activities	Severe muscle pain, seriously affects daily activities	Emergency or hospitalization
Headache		Not affecting daily activities, no treatment required	Transient, slightly affecting daily activities, may need treatment or	Seriously affecting daily activities, need treatment or intervention	Intractability, need emergency or hospitalization

	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4
Cough	Transient, no treatment required	Persistent cough, effective intervention treatment	Paroxysmal cough, uncontrolled treatment	Emergency or hospitalization
Fatigue	Normal activity is weakened <48 hours, without affecting the activity	Normal activity is weakened by 20%~50% >48 hours, slightly affecting the activity	Normal activity is weakened by >50%, seriously affecting daily activities, unable to work	unable to take care of oneself, emergency or hospitalization
Fever (axillary temperature)	37.3~<38.0	38.0~<38.5	≥38.5	≥39.5, lasting more than 3 days

For AEs not listed in the Table 4-5, the scale below to estimate grade of severity:

Table 6. Severity grading criteria for local and systemic AEs.

GRADE 1 (Mild)	Transient (< 48 hours) or mild discomfort; no medical intervention/therapy required
GRADE 2 (Moderate)	Mild to moderate limitation in activity - some assistance may be needed; no or minimal medical intervention/therapy required
GRADE 3 (Severe)	Marked limitation in activity, some assistance usually required; medical intervention/therapy required, hospitalizations possible
GRADE 4 (Life-threatening)	Extreme limitation in activity, significant assistance required; significant medical intervention/therapy required, hospitalization or hospice care probable
GRADE 5	Death

5.5.3 Immunogenicity measurements assessed

Evaluation criteria for serum neutralizing antibody (Nab)

The criteria for determining serum antibody positive are as follows:

- The seropositive is defined as Nab titer is $\geq 1:8$.

The criteria for determining serum antibody seroconversion are as follows:

- Seroconversion was defined as a change from seronegative ($<1:8$) to seropositive ($\geq 1:8$) or a 4-fold increase from baseline titers if seropositive.

Detection method of neutralizing antibody

The presence of neutralizing antibody was determined with a modified cytopathogenic assay. Serum samples were inactivated at 56°C for 30 minutes and serially diluted with cell culture medium in two-fold steps. The diluted serums were mixed with a virus suspension of 100 CCID₅₀ in 96-well plates at a ratio of 1:1, followed by 2 hours incubation at 36.5°C in a 5% CO₂ incubator. 1-2 X104 Vero cells were then added to the serum-virus mixture, and the plates were incubated for 5 days at 36.5°C in a 5% CO₂ incubator. Cytopathic effect (CPE) of each well was recorded under microscopes, and the neutralizing titer was calculated by the dilution number of 50% protective condition.

5.6 Statistical methods planned in the protocol and determination of sample size

5.6.1 Statistical and analytical plans

5.6.1.1 Statistical analysis population

Full Analysis Set (FAS): including all subjects who have followed the intent to treat (ITT) principle, entered randomization, received at least one dose of vaccine, and had one pre- or post- valid serum value. Among them, the subjects received a wrong vaccine were evaluated for immunogenicity according to the group to their originally randomized group.

Per-protocol set, PPS: All subjects in the FAS Immunogenicity population who did not violate the inclusion/exclusion criteria, were randomized, received two doses of vaccinations and had the valid

serum value pre-vaccination and post- vaccination within the windows period required by protocol. The following subjects were not allowed to enter PPS:

- Vaccinated with wrong number;
- Use of vaccines or drugs prohibited by the protocol:
 - ① Other research or unregistered products (drugs or vaccines);
 - ② Long term use of immunosuppressants or other immunomodulatory drugs (inhaled or topical steroids are allowed) for a long time (lasting for more than 14 days);
 - ③ Immunoglobulins and / or blood preparations.
- Newly diagnosed autoimmune diseases, including human immunodeficiency virus (HIV) infection;
- Other conditions affecting the immunogenicity evaluation 14 days after the second dose of vaccination.

Safety set (SS): including all subjects who were randomized and vaccinated with the investigational vaccine. According to the ASAT (all subjects as treated) principle, those who received the vaccine with a wrong number were evaluated according to the actual vaccination groups of the subjects.

Safety sets in this study include general safety set (SS), safety set of dose 1 (SS1), and safety set of dose 2 (SS2). Among them, the general SS includes subjects who have completed at least one dose of vaccination; the SS1 includes subjects who have completed the first dose of vaccination; the SS2 includes subjects who have completed the second dose of vaccination.

5.6.1.2 Statistical analysis method

5.6.1.2.1 General principles

The measurement data were statistically described using the mean, median, standard deviation, maximum, and minimum values; the count data or grade data were expressed using the number of subjects and frequency.

All statistical analysis was performed by SAS 9.4.

5.6.1.2.2 Characteristics of the study population

Descriptive statistics were performed on the compliance of the subjects in each group (including whether to complete all visits, whether to complete all vaccinations, whether to complete the safety observation of each dose, and whether to complete each immunogenicity blood sampling). The Chi-square test/Fisher exact probability test was used to compare the differences between groups.

5.6.1.2.4 Immunogenicity evaluation

The seroconversion rate and seropositive rate of neutralizing antibody in each group were calculated respectively. The 95% confidence interval was calculated by clapper Pearson method, and the difference between groups was statistically analyzed by chi square test / Fisher exact probability method.

The geometric mean and 95% confidence interval were used to calculate the GMT and GMI of antibody in the vaccine group and the control group respectively. And logarithmic transformation analysis of variance was used for statistical comparison.

5.6.1.2.5 Safety evaluation

Adverse events

Adverse events were categorized according to the Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA). In this trial, the adverse events occurred after vaccination were statistically analyzed,

and the adverse events occurred before vaccination were listed in the form of a list. Safety will be assessed by the frequency and incidence of AEs and SAEs reported during the study.

The number of episodes, number of involved subjects, as well as the incidence rate of overall AEs, the vaccine-related AEs, and the vaccine-unrelated AEs in all the groups should be calculated separately, and the differences between groups will be statistically tested using the Fisher exact probability method. The severity, dose distribution and time distribution of general AEs as well as the vaccine-related AEs should be statistically analyzed. The list of the vaccine-related AEs, vaccine-unrelated AEs should be made separately. The AEs after each dose should be statistically analyzed based on the safety set of each dose respectively.

The number of episodes, number of involved subjects, as well as the incidence rate of overall SAEs, the vaccine-related SAEs, and the vaccine-unrelated SAEs in all groups should be calculated separately, and the differences between groups will be statistically tested using the Fisher exact probability method. The list of the SAEs should be made.

5.7 Processing of Missing Data

With regard to the statistical analysis of FAS, the missing data of the post-vaccination antibody test result will be filled by the method of Last Observation Carried Forward (LOCF). The missing data of the pre-vaccination antibody result will be filled with the maximum of pre-vaccination antibody results among all the subjects. In terms of the evaluation of the exploratory and safety endpoints, missing data will not be filled.

6 Study results

6.1 Study population

6.1.1 Subjects disposition and analysed

Phase I

In phase I, a total of 72 subjects were enrolled (Medium dosage group:24; High dosage group:24; Placebo group:24). All subjects received all two doses of vaccine or placebo and no one dropped out.

All subjects were included in FAS and PPS1 (28 days after the first dose). 71 were included in PPS2 (28 days after the second dose): 24 subjects in medium dosage group, 23 subjects in high dosage group and 24 subjects in placebo group.

All subjects were included the total safety set (SS), safety set of the first dose (SS1) and safety set of the second dose (SS2).

Detailed information is listed in Table 7.

Table 7. Subjects disposition and analyzed in phase I

	Medium (%)	High (%)	Placebo (%)	Total (%)
Screening				95
Screening failure				23
Enrollment	24 (100.00)	24 (100.00)	24 (100.00)	72 (100.00)
Ongoing	24 (100.00)	24 (100.00)	24 (100.00)	72 (100.00)
Dropout ^[1]	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)
Immunogenicity analysis				

	Medium (%)	High (%)	Placebo (%)	Total (%)
FAS	24 (100.00)	24 (100.00)	24 (100.00)	72 (100.00)
PPS1	24 (100.00)	24 (100.00)	24 (100.00)	72 (100.00)
PPS2	24 (100.00)	23 (95.83)	24 (100.00)	71 (98.61)
Safety analysis				
SS	24 (100.00)	24 (100.00)	24 (100.00)	72 (100.00)
SS1	24 (100.00)	24 (100.00)	24 (100.00)	72 (100.00)
SS2	24 (100.00)	24 (100.00)	24 (100.00)	72 (100.00)

^[1] Dropout refers to that the subject has not completed all vaccinations or completed all vaccination but not completed blood collection 360days after the second dose.

(1) Unless otherwise specified, the percentages in the table are calculated with the number of subjects enrolled as the denominator.

Phase II

In phase II, a total of 350 subjects were enrolled (Low dosage group: 100; Medium dosage group: 100; High dosage group: 100; Placebo group: 50). 349 subjects received the first dose and 345 subjects received the second dose. A total of 5 subjects dropped out, of which 1 subject withdrew voluntarily, 1 withdrew due to vaccine-unrelated adverse event and 3 subjects withdrew due to other reasons.

A total of 349 subjects were included in FAS. Of these, 340 subjects were included in PPS: 97 subjects in the low dosage group, 98 in the medium dosage group, 98 in the high dosage group and 47 in the placebo group.

A total of 349 subjects included in total safety set (SS) and safety set of the first dose (SS1). 345 subjects were included in safety set of the second dose (SS2).

Detailed information is listed in Table 8.

Table 8. Subjects disposition and analyzed in phase II

	Low (%)	Medium (%)	High (%)	Placebo (%)	Total (%)
Screening					499
Screening failure					149
Enrollment	100 (100.00)	100 (100.00)	100 (100.00)	50 (100.00)	350 (100.00)
Ongoing	99(99.00)	100(100.00)	98(98.00)	48(96.00)	345(98.57)
Dropout ^[1]	1(1.00)	0 (0.00)	2 (2.00)	2 (4.00)	5 (1.43)
Voluntary withdrawal	0(0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	1 (2.00)	1 (0.29)
Adverse events not related to vaccination	1 (1.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	1 (0.29)
Other reasons	0 (0.00)	0 (0.00)	2 (2.00)	1 (2.00)	3 (0.86)
Immunogenicity analysis					
FAS	100(100.00)	100(100.00)	99(99.00)	50 (100.00)	349(99.71)
PPS	97(97.00)	98(98.00)	98(98.00)	47(94.00)	340(97.14)
Safety analysis					
SS	100	101	99	49	349
SS1	100	100	99	50	349

	Low (%)	Medium (%)	High (%)	Placebo (%)	Total (%)
SS2	99	100	98	48	345

^[1] Dropout refers to that the subject has not completed all vaccinations or completed all vaccination but not completed blood collection 360days after the second dose.

(1) Unless otherwise specified, the percentages in the table are calculated with the number of subjects enrolled as the denominator.

(2) Subject E126 (plan group: medium dose group) and subject E131 (plan group: placebo group) used each other's vaccine at the second dose. In the safety evaluation, these two subjects were analyzed in the medium dosage group. In the second dose of safety set, the analysis was performed according to the groups in which the subjects were actually vaccinated (E126: placebo group; E131: medium dosage group).

6.1.2 Demographics

Phase I

In phase I, there were no statistically significant differences in five indicators, including age, gender, ethnicity, height and weight among the three groups, indicating good comparability between the groups. The demographic and baseline characteristics of subjects in phase I are summarized in Table 9.

Table 9. Demographic characteristics of subjects in phase I

Characteristics	Medium	High	Placebo	P value
N	24	24	24	/
Age (Mean ± SD; Years)	65.58 (4.30)	67.46 (5.52)	64.21 (4.23)	0.0637
Height (Mean ± SD; m)	1.63 (0.05)	1.66 (0.08)	1.65 (0.07)	0.3090
Weight (Mean ± SD; kg)	69.63 (7.49)	66.92 (9.01)	68.83 (6.95)	0.4749
Gender (male/female)	11/13	13/11	13/11	0.8006
n (%) for Han Chinese	24 (100.00)	24 (100.00)	24 (100.00)	1.0000

Phase II

In phase II, there were no statistically significant differences in five indicators, including age, gender, ethnicity, height and weight among the three groups, indicating good comparability between the groups. The demographic and baseline characteristics of subjects in phase I are summarized in Table 10.

Table 10. Demographic characteristics of subjects in phase II

Characteristics	Low	Medium	High	Placebo	P value
N	100	100	99	50	/
Age (Mean ± SD; Years)	66.67 (4.62)	66.47 (4.92)	66.21 (4.38)	67.38 (4.88)	0.5393
Height (Mean ± SD; m)	1.61 (0.08)	1.61 (0.07)	1.62 (0.08)	1.62 (0.08)	0.9263
Weight (Mean ± SD; kg)	66.83 (10.22)	67.24 (11.22)	66.06 (9.75)	64.88 (11.46)	0.5887
Gender (male/female)	49/51	49/51	44/55	27/23	0.7347
n (%) for Han Chinese	99 (99.00)	100 (100.00)	99 (100.00)	50 (100.00)	1.0000

6.2 Safety evaluation for phase I/II

6.2.1 Adverse events

6.2.1.1 Overall adverse events/adverse reactions

The safety observation methods of Phase I and Phase II were the same, the data presented below are the combined data of Phase I and Phase II. A total of 421 subjects received at least one dose of vaccine or placebo and were included into the total safety set, including 100 subjects in low dosage group, 125 subjects in medium dosage group, 123 subjects in high dosage group and 73 in placebo group.

The total incidence rate of adverse events was 32.54% (137/421), in which the low dosage group, medium dosage group, high dosage group and placebo group were 31.00% (31/100), 30.40% (38/125), 35.77% (44/123) and 32.88% (24/73), respectively. No statistically significant difference was found between the incidence rate of the overall adverse events among three group ($P=0.8148$).

The incidence rate of vaccination-related adverse events (adverse reactions) was 20.67% (87/421), in which the low dosage group, medium dosage group, high dosage and placebo group were 20.00% (20/100), 20.00% (25/125), 21.95% (27/123) and 20.55% (15/73), respectively. No statistically significant difference was found between the incidence rate of the overall adverse reactions among three group ($P=0.9810$). Most adverse reactions occurred within 7 days after vaccination. The incidences of adverse reactions after the first dose and the second dose were similar in low dosage group and high dosage group, while the incidence of adverse reactions after the first dose was slightly higher than that of the second dose in medium dosage and placebo group.

Most of the adverse reactions were solicited adverse events, with the total incidence of 19.71% (83/421). The incidence in four groups were 20.00% (20/100), 19.20% (24/125), 21.95% (27/123) and 16.44% (12/73), respectively. The incidence of unsolicited adverse reactions in each group was only 1.00% (1/100), 2.40% (3/125), 1.63% (2/123) and 6.85% (5/73), respectively. There was no significant difference in the incidence of solicited adverse reactions and unsolicited adverse reactions between the treatment groups.

Detailed information is listed in Table 11.

6.2.1.2 Adverse reactions

A summary of adverse reactions reported after vaccination in subjects is presented in Table 12. The most frequently reported adverse reaction categorized by system organ class was General disorders and administration site conditions (15.91%, 67/421), in which the low dosage group, medium dosage group, high dosage group and placebo group were 18.00% (18/100), 17.60% (22/125), 17.07% (21/123) and 8.22% (6/73), respectively.

The most frequently reported adverse reactions by preferred term were vaccination pain (9.26%, 39/421). The incidence of pain in the four groups was 11.00% (11/100), 11.20% (14/125), 8.94% (11/123) and 4.11% (3/73). All other adverse reactions by preferred term were reported in less than 5.0%. The headache and mucocutaneous eruption in high dosage group were slightly higher than that in other three groups, and Hypoesthesia in placebo group was slightly higher than that in other groups. There was no significant difference in the incidence of other adverse reactions categorized by preferred term.

All adverse reactions were Grade 1 and Grade 2 by severity and no Grade 3 adverse reactions occurred.

Detailed information is listed in Table 12 and Table 13.

Table 11. Overall incidence rates of adverse events among different groups in phase I/II

Adverse events	Low(N=100)		Medium(N=125)		High(N=123)		Placebo(N=73)		Total(N=421)		P value
	No. of events	No. of subjects (%)	No. of events	No. of subjects (%)	No. of events	No. of subjects (%)	No. of events	No. of subjects (%)	No. of events	No. of subjects (%)	
Overall adverse events	54	31(31.00)	69	38(30.40)	77	44(35.77)	38	24(32.88)	238	137(32.54)	0.8148
Adverse events non-related to vaccination	24	17(17.00)	32	20(16.00)	37	24(19.51)	15	14(19.18)	108	75(17.81)	0.8779
Adverse events related to vaccination	30	20(20.00)	37	25(20.00)	40	27(21.95)	23	15(20.55)	130	87(20.67)	0.9810
Solicited	29	20(20.00)	33	24(19.20)	38	27(21.95)	14	12(16.44)	114	83(19.71)	0.8351
Unsolicited	1	1(1.00)	4	3(2.40)	2	2(1.63)	9	5(6.85)	16	11(2.61)	0.1330
Within 30 minutes	5	5(5.00)	6	5(4.00)	3	3(2.44)	4	2(2.74)	18	15(3.56)	0.7886
Within 7 days	30	20(20.00)	36	25(20.00)	39	27(21.95)	22	14(19.18)	127	86(20.43)	0.9691
First dose*	15	11(11.00)	27	18(14.52)	23	17(13.82)	18	11(14.86)	83	57(13.54)	0.8503
Second dose*	15	13(13.13)	10	10(8.06)	17	15(12.30)	5	5(6.94)	47	43(10.31)	0.4132

* In the safety set of the first dose, the total number of subjects observed in each group was 100, 124, 123 and 74 respectively. In the safety set of the second dose, the total number of subjects observed in each group was 99, 124, 122 and 72 respectively.

Table 12. Incidence rates of adverse reactions among different groups in phase I/II

System Organ Class/Preferred Term	Low(N=100)		Medium(N=125)		High(N=123)		Placebo(N=73)		Total(N=421)		P value
	No. of events	No. of subjects (%)	No. of events	No. of subjects (%)	No. of events	No. of subjects (%)	No. of events	No. of subjects (%)	No. of events	No. of subjects (%)	
Total	30	20(20.00)	37	25(20.00)	40	27(21.95)	23	15(20.55)	130	87(20.67)	0.9810
General disorders and administration site conditions	22	18(18.00)	26	22(17.60)	24	21(17.07)	7	6(8.22)	79	67(15.91)	0.2378
Vaccination site pain	11	11(11.00)	16	14(11.20)	11	11(8.94)	3	3(4.11)	41	39(9.26)	0.3351
Fever	4	4(4.00)	4	4(3.20)	5	5(4.07)	1	1(1.37)	14	14(3.33)	0.7825
Fatigue	4	4(4.00)	4	4(3.20)	5	4(3.25)	1	1(1.37)	14	13(3.09)	0.8290
Vaccination site erythema	2	2(2.00)	0	0(0.00)	1	1(0.81)	1	1(1.37)	4	4(0.95)	0.4341
Vaccination site pruritus	1	1(1.00)	1	1(0.80)	1	1(0.81)	0	0(0.00)	3	3(0.71)	1.0000
Vaccination site Swelling	0	0(0.00)	1	1(0.80)	1	1(0.81)	0	0(0.00)	2	2(0.48)	1.0000
Peripheral edema	0	0(0.00)	0	0(0.00)	0	0(0.00)	1	1(1.37)	1	1(0.24)	0.1734
Gastrointestinal disorders	5	4(4.00)	5	4(3.20)	0	0(0.00)	7	6(8.22)	17	14(3.33)	0.0097
Diarrhea	3	2(2.00)	2	2(1.60)	0	0(0.00)	2	2(2.74)	7	6(1.43)	0.3228
Nausea	1	1(1.00)	1	1(0.80)	0	0(0.00)	3	3(4.11)	5	5(1.19)	0.0629
Abdominal distention	0	0(0.00)	2	2(1.60)	0	0(0.00)	0	0(0.00)	2	2(0.48)	0.3408
Abdominal pain	0	0(0.00)	0	0(0.00)	0	0(0.00)	1	1(1.37)	1	1(0.24)	0.1734
Oral hypoaesthesia	0	0(0.00)	0	0(0.00)	0	0(0.00)	1	1(1.37)	1	1(0.24)	0.1734
Vomiting	1	1(1.00)	0	0(0.00)	0	0(0.00)	0	0(0.00)	1	1(0.24)	0.4109
Nervous system disorders	1	1(1.00)	0	0(0.00)	6	5(4.07)	3	3(4.11)	10	9(2.14)	0.0378
Headache	0	0(0.00)	0	0(0.00)	5	5(4.07)	0	0(0.00)	5	5(1.19)	0.0064
Hypoaesthesia	0	0(0.00)	0	0(0.00)	0	0(0.00)	2	2(2.74)	2	2(0.48)	0.0297
Dizzy	1	1(1.00)	0	0(0.00)	0	0(0.00)	1	1(1.37)	2	2(0.48)	0.1683
Drowsiness	0	0(0.00)	0	0(0.00)	1	1(0.81)	0	0(0.00)	1	1(0.24)	0.7031
Musculoskeletal and connective tissue disorders	1	1(1.00)	2	2(1.60)	1	1(0.81)	4	3(4.11)	8	7(1.66)	0.3718

System Organ Class/Preferred Term	Low(N=100)		Medium(N=125)		High(N=123)		Placebo(N=73)		Total(N=421)		P value
	No. of events	No. of subjects (%)	No. of events	No. of subjects (%)	No. of events	No. of subjects (%)	No. of events	No. of subjects (%)	No. of events	No. of subjects (%)	
Muscle pain	1	1(1.00)	2	2(1.60)	1	1(0.81)	3	2(2.74)	7	6(1.43)	0.7377
Joint pain	0	0(0.00)	0	0(0.00)	0	0(0.00)	1	1(1.37)	1	1(0.24)	0.1734
Skin and subcutaneous tissue disorders	0	0(0.00)	0	0(0.00)	6	6(4.88)	0	0(0.00)	6	6(1.43)	0.0015
Mucocutaneous eruption	0	0(0.00)	0	0(0.00)	5	5(4.07)	0	0(0.00)	5	5(1.19)	0.0064
Rash	0	0(0.00)	0	0(0.00)	1	1(0.81)	0	0(0.00)	1	1(0.24)	0.7031
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	1	1(1.00)	1	1(0.80)	1	1(0.81)	1	1(1.37)	4	4(0.95)	1.0000
Cough	1	1(1.00)	1	1(0.80)	1	1(0.81)	1	1(1.37)	4	4(0.95)	1.0000
Metabolism and nutrition disorders	0	0(0.00)	1	1(0.80)	2	2(1.63)	0	0(0.00)	3	3(0.71)	0.7074
Anorexia	0	0(0.00)	1	1(0.80)	2	2(1.63)	0	0(0.00)	3	3(0.71)	0.7074
Investigations	0	0(0.00)	1	1(0.80)	0	0(0.00)	0	0(0.00)	1	1(0.24)	1.0000
Elevated blood pressure	0	0(0.00)	1	1(0.80)	0	0(0.00)	0	0(0.00)	1	1(0.24)	1.0000
Immune system disorders	0	0(0.00)	1	1(0.80)	0	0(0.00)	0	0(0.00)	1	1(0.24)	1.0000
Hypersensitivity	0	0(0.00)	1	1(0.80)	0	0(0.00)	0	0(0.00)	1	1(0.24)	1.0000
Cardiac disorders	0	0(0.00)	0	0(0.00)	0	0(0.00)	1	1(1.37)	1	1(0.24)	0.1734
Palpitation	0	0(0.00)	0	0(0.00)	0	0(0.00)	1	1(1.37)	1	1(0.24)	0.1734

Table 13. Severity of adverse reactions among different groups in phase I/II

System Organ Class/Preferred Term	Severity	Low(N=100)		Medium(N=125)		High(N=123)		Placebo(N=73)		Total(N=421)		P value
		No. of events	No. of subjects (%)	No. of events	No. of subjects (%)	No. of events	No. of subjects (%)	No. of events	No. of subjects (%)	No. of events	No. of subjects (%)	
Total	Grade 1	21	16(16.00)	32	24(19.20)	30	23(18.70)	17	13(17.81)	100	76(18.05)	0.9431
	Grade 2	9	7(7.00)	5	4(3.20)	10	7(5.69)	6	4(5.48)	30	22(5.23)	0.5958
General disorders and administration site conditions	Grade 1	15	14(14.00)	25	22(17.60)	18	18(14.63)	6	5(6.85)	64	59(14.01)	0.1945
	Grade 2	7	6(6.00)	1	1(0.80)	6	5(4.07)	1	1(1.37)	15	13(3.09)	0.0987
Vaccination site pain	Grade 1	11	11(11.00)	16	14(11.20)	10	10(8.13)	3	3(4.11)	40	38(9.03)	0.3132
	Grade 2	0	0(0.00)	0	0(0.00)	1	1(0.81)	0	0(0.00)	1	1(0.24)	0.7031
Fever	Grade 1	1	1(1.00)	4	4(3.20)	4	4(3.25)	1	1(1.37)	10	10(2.38)	0.6676
	Grade 2	3	3(3.00)	0	0(0.00)	1	1(0.81)	0	0(0.00)	4	4(0.95)	0.0851
Fatigue	Grade 1	2	2(2.00)	4	4(3.20)	3	3(2.44)	1	1(1.37)	10	10(2.38)	0.9449
	Grade 2	2	2(2.00)	0	0(0.00)	2	2(1.63)	0	0(0.00)	4	4(0.95)	0.2790
Vaccination site erythema	Grade 1	0	0(0.00)	0	0(0.00)	0	0(0.00)	1	1(1.37)	1	1(0.24)	0.1734
	Grade 2	2	2(2.00)	0	0(0.00)	1	1(0.81)	0	0(0.00)	3	3(0.71)	0.3112
Vaccination site pruritus	Grade 1	1	1(1.00)	1	1(0.80)	1	1(0.81)	0	0(0.00)	3	3(0.71)	1.0000
Vaccination site Swelling	Grade 2	0	0(0.00)	1	1(0.80)	1	1(0.81)	0	0(0.00)	2	2(0.48)	1.0000
Peripheral edema	Grade 2	0	0(0.00)	0	0(0.00)	0	0(0.00)	1	1(1.37)	1	1(0.24)	0.1734
Gastrointestinal disorders	Grade 1	4	4(4.00)	3	3(2.40)	0	0(0.00)	6	6(8.22)	13	13(3.09)	0.0064
	Grade 2	1	1(1.00)	2	1(0.80)	0	0(0.00)	1	1(1.37)	4	3(0.71)	0.6314
Diarrhea	Grade 1	2	2(2.00)	1	1(0.80)	0	0(0.00)	2	2(2.74)	5	5(1.19)	0.2347
	Grade 2	1	1(1.00)	1	1(0.80)	0	0(0.00)	0	0(0.00)	2	2(0.48)	0.8261
Nausea	Grade 1	1	1(1.00)	1	1(0.80)	0	0(0.00)	3	3(4.11)	5	5(1.19)	0.0629
Abdominal distention	Grade 1	0	0(0.00)	1	1(0.80)	0	0(0.00)	0	0(0.00)	1	1(0.24)	1.0000
	Grade 2	0	0(0.00)	1	1(0.80)	0	0(0.00)	0	0(0.00)	1	1(0.24)	1.0000

System Organ Class/Preferred Term	Severity	Low(N=100)		Medium(N=125)		High(N=123)		Placebo(N=73)		Total(N=421)		P value
		No. of events	No. of subjects (%)	No. of events	No. of subjects (%)	No. of events	No. of subjects (%)	No. of events	No. of subjects (%)	No. of events	No. of subjects (%)	
Abdominal pain	Grade 1	0	0(0.00)	0	0(0.00)	0	0(0.00)	1	1(1.37)	1	1(0.24)	0.1734
Oral hypoesthesia	Grade 2	0	0(0.00)	0	0(0.00)	0	0(0.00)	1	1(1.37)	1	1(0.24)	0.1734
Vomiting	Grade 1	1	1(1.00)	0	0(0.00)	0	0(0.00)	0	0(0.00)	1	1(0.24)	0.4109
Nervous system disorders	Grade 1	1	1(1.00)	0	0(0.00)	6	5(4.07)	2	2(2.74)	9	8(1.90)	0.0611
	Grade 2	0	0(0.00)	0	0(0.00)	0	0(0.00)	1	1(1.37)	1	1(0.24)	0.1734
Headache	Grade 1	0	0(0.00)	0	0(0.00)	5	5(4.07)	0	0(0.00)	5	5(1.19)	0.0064
Hypoesthesia	Grade 1	0	0(0.00)	0	0(0.00)	0	0(0.00)	1	1(1.37)	1	1(0.24)	0.1734
	Grade 2	0	0(0.00)	0	0(0.00)	0	0(0.00)	1	1(1.37)	1	1(0.24)	0.1734
Dizzy	Grade 1	1	1(1.00)	0	0(0.00)	0	0(0.00)	1	1(1.37)	2	2(0.48)	0.1683
Drowsiness	Grade 1	0	0(0.00)	0	0(0.00)	1	1(0.81)	0	0(0.00)	1	1(0.24)	0.7031
Musculoskeletal and connective tissue disorders	Grade 1	0	0(0.00)	1	1(0.80)	1	1(0.81)	2	2(2.74)	4	4(0.95)	0.3997
	Grade 2	1	1(1.00)	1	1(0.80)	0	0(0.00)	2	2(2.74)	4	4(0.95)	0.2503
Muscle pain	Grade 1	0	0(0.00)	1	1(0.80)	1	1(0.81)	2	2(2.74)	4	4(0.95)	0.3997
	Grade 2	1	1(1.00)	1	1(0.80)	0	0(0.00)	1	1(1.37)	3	3(0.71)	0.6314
Joint pain	Grade 2	0	0(0.00)	0	0(0.00)	0	0(0.00)	1	1(1.37)	1	1(0.24)	0.1734
Skin and subcutaneous tissue orders	Grade 1	0	0(0.00)	0	0(0.00)	3	3(2.44)	0	0(0.00)	3	3(0.71)	0.0639
	Grade 2	0	0(0.00)	0	0(0.00)	3	3(2.44)	0	0(0.00)	3	3(0.71)	0.0639
Mucocutaneous eruption	Grade 1	0	0(0.00)	0	0(0.00)	3	3(2.44)	0	0(0.00)	3	3(0.71)	0.0639
	Grade 2	0	0(0.00)	0	0(0.00)	2	2(1.63)	0	0(0.00)	2	2(0.48)	0.2532
Rash	Grade 2	0	0(0.00)	0	0(0.00)	1	1(0.81)	0	0(0.00)	1	1(0.24)	0.7031
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	Grade 1	1	1(1.00)	1	1(0.80)	1	1(0.81)	0	0(0.00)	3	3(0.71)	1.0000
	Grade 2	0	0(0.00)	0	0(0.00)	0	0(0.00)	1	1(1.37)	1	1(0.24)	0.1734
Cough	Grade 1	1	1(1.00)	1	1(0.80)	1	1(0.81)	0	0(0.00)	3	3(0.71)	1.0000

System Organ Class/Preferred Term	Severity	Low(N=100)		Medium(N=125)		High(N=123)		Placebo(N=73)		Total(N=421)		P value
		No. of events	No. of subjects (%)	No. of events	No. of subjects (%)	No. of events	No. of subjects (%)	No. of events	No. of subjects (%)	No. of events	No. of subjects (%)	
	Grade 2	0	0(0.00)	0	0(0.00)	0	0(0.00)	1	1(1.37)	1	1(0.24)	0.1734
Metabolism and nutrition disorders	Grade 1	0	0(0.00)	1	1(0.80)	1	1(0.81)	0	0(0.00)	2	2(0.48)	1.0000
	Grade 2	0	0(0.00)	0	0(0.00)	1	1(0.81)	0	0(0.00)	1	1(0.24)	0.7031
Anorexia	Grade 1	0	0(0.00)	1	1(0.80)	1	1(0.81)	0	0(0.00)	2	2(0.48)	1.0000
	Grade 2	0	0(0.00)	0	0(0.00)	1	1(0.81)	0	0(0.00)	1	1(0.24)	0.7031
Investigations	Grade 2	0	0(0.00)	1	1(0.80)	0	0(0.00)	0	0(0.00)	1	1(0.24)	1.0000
Elevated blood pressure	Grade 2	0	0(0.00)	1	1(0.80)	0	0(0.00)	0	0(0.00)	1	1(0.24)	1.0000
Immune system disorders	Grade 1	0	0(0.00)	1	1(0.80)	0	0(0.00)	0	0(0.00)	1	1(0.24)	1.0000
Hypersensitivity	Grade 1	0	0(0.00)	1	1(0.80)	0	0(0.00)	0	0(0.00)	1	1(0.24)	1.0000
Cardiac disorders	Grade 1	0	0(0.00)	0	0(0.00)	0	0(0.00)	1	1(1.37)	1	1(0.24)	0.1734
Palpitation	Grade 1	0	0(0.00)	0	0(0.00)	0	0(0.00)	1	1(1.37)	1	1(0.24)	0.1734

6.2.2 Serious adverse events

There were 8 serious adverse events reported by 7 subjects, including 4 subjects in the low dosage group, 1 subject in the medium dosage group, 3 subjects in the high dosage group. Four subjects in the low dosage group reported Bile duct epithelial cell carcinoma, Liver cancer, Kidney cyst and Hypoxic ischemic encephalopathy, respectively. One subject in the medium dosage group reported Pancreatitis. One subject in the high dosage group reported Coronary artery disease, the other one reported Coronary atherosclerosis and Hypertension. None of the serious adverse events was assessed by the investigators to be causally related to vaccination.

Detailed information is listed in Table 14.

Table 14. Serious adverse events among different groups in phase I/II

System Organ Class/Preferred Term	Low(N=100)		Medium(N=125)		High(N=123)		Placebo(N=73)		Total(N=421)		P
	No. of events	No. of subjects (%)	No. of events	No. of subjects (%)	No. of events	No. of subjects (%)	No. of events	No. of subjects (%)	No. of events	No. of subjects (%)	
Total	4	4(4.00)	1	1(0.80)	3	2(1.63)	0	0(0.00)	8	7(1.66)	0.2397
Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)	3	3(3.00)	0	0(0.00)	0	0(0.00)	0	0(0.00)	3	3(0.71)	0.0181
Bile duct epithelial cell carcinoma	1	1(1.00)	0	0(0.00)	0	0(0.00)	0	0(0.00)	1	1(0.24)	0.4109
Liver cancer	1	1(1.00)	0	0(0.00)	0	0(0.00)	0	0(0.00)	1	1(0.24)	0.4109
Kidney cyst	1	1(1.00)	0	0(0.00)	0	0(0.00)	0	0(0.00)	1	1(0.24)	0.4109
Cardiac disorders	0	0(0.00)	0	0(0.00)	2	2(1.63)	0	0(0.00)	2	2(0.48)	0.2532
Coronary artery disease	0	0(0.00)	0	0(0.00)	1	1(0.81)	0	0(0.00)	1	1(0.24)	0.7031
Coronary atherosclerosis	0	0(0.00)	0	0(0.00)	1	1(0.81)	0	0(0.00)	1	1(0.24)	0.7031
Nervous system disorders	1	1(1.00)	0	0(0.00)	0	0(0.00)	0	0(0.00)	1	1(0.24)	0.4109
Hypoxic ischemic encephalopathy	1	1(1.00)	0	0(0.00)	0	0(0.00)	0	0(0.00)	1	1(0.24)	0.4109
Gastrointestinal disorders	0	0(0.00)	1	1(0.80)	0	0(0.00)	0	0(0.00)	1	1(0.24)	1.0000
Pancreatitis	0	0(0.00)	1	1(0.80)	0	0(0.00)	0	0(0.00)	1	1(0.24)	1.0000
Vascular and lymphatic diseases	0	0(0.00)	0	0(0.00)	1	1(0.81)	0	0(0.00)	1	1(0.24)	0.7031
Hypertension	0	0(0.00)	0	0(0.00)	1	1(0.81)	0	0(0.00)	1	1(0.24)	0.7031

6.3 Immunogenicity evaluation

6.3.1 Immunogenicity results in Phase I

In phase I, no subjects were seropositive using the standard of 1:8 before vaccination.

Twenty-eight days after the first vaccination, the seroconversion rate ($\geq 1:8$) in medium dosage, high dosage and placebo group were 54.17%, 62.50% and 0.00%, respectively. The GMT in medium dosage, high dosage and placebo group were 6.9, 9.1 and 2.0, respectively. The GMI were 3.4, 4.5, and 1.0, respectively. There was no significant difference in seroconversion rate, GMT and GMI between medium dosage group and high dosage group.

Twenty-eight days after the second vaccination, the seroconversion rate ($\geq 1:8$) in medium dosage, high dosage and placebo group were 100.00%, 95.65% and 0.00%, respectively. The GMT in medium dosage, high dosage and placebo group were 54.9, 64.4 and 2.0, respectively. The GMI were 27.5, 32.2 and 1.0, respectively. There was no significant difference in seroconversion rate, GMT and GMI between medium dosage group and high dosage group.

Detailed information was listed in Table 15.

Table 15. Immunogenicity results of neutralizing antibody in Phase I (PPS1/PPS2)

Timepoints	Characteristics	Medium	High	Placebo	P (Three groups)	P (Medium vs High)
Before Vaccination	N	24	24	24		
	Seropositive n(%)	0(0.00)	0(0.00)	0(0.00)	1.0000	1.0000
	(95%CI)	(0.00, 14.25)	(0.00, 14.25)	(0.00, 14.25)		
	GMT ^[1]	2.0	2.0	2.0	NA	NA
	(95%CI)	(2.0, 2.0)	(2.0, 2.0)	(2.0, 2.0)		
28 days after first dose	N	24	24	24		
	Seropositive n(%)	13 (54.17)	15 (62.50)	0 (0.00)	P < 0.0001	0.5582
	(95%CI)	(32.82, 74.45)	(40.59, 81.20)	(0.00, 14.25)		
	Seroconversion n(%)	13 (54.17)	15 (62.50)	0 (0.00)	P < 0.0001	0.5582
	(95%CI)	(32.82, 74.45)	(40.59, 81.20)	(0.00, 14.25)		
	GMT ^[1]	6.9	9.1	2.0	P < 0.0001	0.2780
	(95%CI)	(4.6, 10.2)	(6.4, 13.0)	(2.0, 2.0)		
	GMI	3.4	4.5	1.0	P < 0.0001	0.2780
	(95%CI)	(2.3, 5.1)	(3.2, 6.5)	(1.0, 1.0)		
28 days after second dose	N	24	23	24		
	Seropositive n(%)	24 (100.00)	22 (95.65)	0 (0.00)	P < 0.0001	0.4894
	(95%CI)	(85.75, 100.00)	(78.05, 99.89)	(0.00, 14.25)		
	Seroconversion n(%)	24 (100.00)	22 (95.65)	0 (0.00)	P < 0.0001	0.4894
	(95%CI)	(85.75, 100.00)	(78.05, 99.89)	(0.00, 14.25)		
	GMT [1]	54.9	64.4	2.0	P < 0.0001	0.5599
	(95%CI)	(38.6, 78.2)	(41.5, 99.7)	(2.0, 2.0)		
	GMI	27.5	32.2	1.0	P < 0.0001	0.5599
	(95%CI)	(19.3, 39.1)	(20.8, 49.9)	(1.0, 1.0)		

^[1]The comparison results after logarithmic transformation.

(1) Clopper-Pearson method was used when calculation the 95%CI.

(2) Seroconversion was defined as a change from seronegative (<1:8) to seropositive (≥1:8) or a 4-fold increase from baseline titers if seropositive.

6.3.2 Immunogenicity results in phase II

In phase II, only one subject in the high dosage group were seropositive using the standard of 1:8 before vaccination.

Twenty-eight days after the second vaccination, the seroconversion rate (≥1:8) in the low dosage, medium dosage, high dosage and placebo group were 90.72%, 97.96%, 98.98% and 0.00%, respectively. The GMT in the low dosage, medium dosage, high dosage and placebo group were 23.4, 42.2, 49.9 and 2.0, respectively. The GMI were 11.7, 20.9, 24.2 and 1.0, respectively. There was no significant difference in seroconversion rate, GMT and GMI between medium dosage group and high dosage group. The seroconversion rate, GMT and GMI of the medium dosage group and the high dosage group were higher than those of the low dosage group.

Detailed information is listed in Table 16.

Table 16. Immunogenicity results of neutralizing antibody in phase II (PPS)

Timepoints	Characteristics	Low (N=97)	Medium (N=98)	High (N=98)	Placebo (N=47)	P			
						Three groups	Low vs. Medium	Low vs. High	Medium vs. High
Before vaccination	Seropositive n (%)	0 (0.00)	0 (0.00)	1 (1.02)	0 (0.00)	1.0000	1.0000	1.0000	1.0000
	(95%CI)	(0.00, 3.73)	(0.00, 3.69)	(0.03, 5.55)	0.00, 7.55				
	GMT ^[1]	2.0	2.0	2.1	2.0	0.6194	0.3211	0.3211	0.5752
	(95%CI)	(2.0, 2.0)	(2.0, 2.1)	(1.9, 2.2)	(2.0, 2.0)				
28 days after second dose	Seropositive n (%)	88 (90.72)	96 (97.96)	98 (100.00)	0 (0.00)	P<0.0001	0.0285	0.0015	0.4974
	(95%CI)	(83.12, 95.67)	(92.82, 99.75)	(96.31, 100.00)	(0.00, 7.55)				
	Seroconversion n (%)	88 (90.72)	96 (97.96)	97 (98.98)	0 (0.00)	P<0.0001	0.0285	0.0096	1.0000
	(95%CI)	(83.12, 95.67)	(92.82, 99.75)	(94.45, 99.97)	(0.00, 7.55)				
	GMT ^[1]	23.4	42.2	49.9	2.1	P<0.0001	<0.0001	<0.0001	0.1805
	(95%CI)	(19.4, 28.3)	(35.2, 50.6)	(42.2, 58.9)	(2.0, 2.1)				
	GMI	11.7	20.9	24.2	1.0	P<0.0001	<0.0001	<0.0001	0.2426
	(95%CI)	(9.7, 14.1)	(17.4, 25.1)	(20.3, 28.9)	(1.0, 1.1)				

^[1]The comparison results after logarithmic transformation.

(1) Clopper-Pearson method was used when calculation the 95%CI.

(2) Seroconversion was defined as a change from seronegative (<1:8) to seropositive (≥1:8) or a 4-fold increase from baseline titers if seropositive.

7 Discussion and overall conclusion

7.1 Safety

A total of 421 subjects received at least one dose of vaccine or placebo in the phase I/II clinical trial. At present, both phase I and II clinical trials have completed the collection of adverse events within 28 days after two-dose vaccination. The combined results of Phase I and Phase II showed that the incidence rates of adverse reactions in low dosage group, medium dosage group, high dosage group, and placebo group were 20.00%, 20.00%, 21.95% and 20.55%, respectively. There was no significant difference in the overall adverse reactions among the four groups. All adverse reactions were mild and moderate. Pain at injection site was the most frequently reported symptoms, with the incidence rates of 11.00%, 11.20%, 8.94% and 4.11%, respectively. The headache and mucocutaneous eruption in high dosage group were slightly higher than that in other three groups. A total of 7 subjects experienced 8 episodes of serious adverse events and all were assessed as unrelated to vaccination by investigators.

The safety results of phase I/II showed that the two-dose immunization schedule with different dosage of vaccine had favorable safety.

7.2 Immunogenicity

In the phase I/II clinical trial, only one subject of phase II was positive for neutralizing antibody before vaccination according the seropositive threshold of 1:8, indicating that this population is generally susceptible to COVID-19.

In phase I, the seroconversion rates ($\geq 1:8$) in medium dosage group, high dosage group and placebo group were 100.00%, 95.65% and 0.00% respectively 28 days after the whole-schedule vaccination. GMTs (1:) were 54.9, 64.4 and 2.0, and GMIs were 27.5, 32.2 and 1.0, respectively. In phase II, the seroconversion rates ($\geq 1:8$) in low dosage group, medium dosage group, high dosage group and placebo group were 90.72%, 97.96%, 100.00% and 0.00% respectively 28 days after the whole-schedule vaccination. GMTs (1:) were 23.4, 42.2, 49.9 and 2.1, and GMIs were 11.7, 20.9, 24.2 and 1.0, respectively. The immunogenicity results of the medium dosage group and high dosage group were comparable in both trials, and the results of phase I and phase II were similar. In addition, the immunogenicity of the medium dosage group and high dosage group were better than the low dosage group in phase II.

7.3 Overall conclusion

In conclusion, all the results from phase I/II clinical trial indicated favorable safety and immunogenicity with 0,28 schedule of SARS-CoV-2 Vaccine in the elderly aged 60 years and above. The immunogenicity of the medium dosage group and the high dosage group were comparable and all better than that of the low dosage group. Based on these results, the medium dosage could be adopted in phase 3 clinical trial.

Documento 5:

Plano de desenvolvimento
clínico do produto (v 3.0)

3. ENSAIOS CLÍNICOS

3.1 Lista dos ensaios clínicos finalizados, em andamento, planejados

Protocolo	Status	Início	Fim	Fase	Quantidade de participantes	Participação do Brasil
PRO-nCOV-1001	Em andamento	04/2020	12/2020	I/II	744	Não
PRO-nCOV-1002	Em andamento	05/2020	07/2020	I/II	422	Não
PRO-nCOV-1002	Planejado	09/2020	12/2020	I/II	514	Não
COV-02-IB	Em andamento	07/2020	10/2021	III	13060	Sim
COV-03-IB	Planejado	08/2020	01/2022	III	5208	Sim
COV-04-IB	Planejado	09/2020	12/2020	III (Acesso expandido)	≈30000	Sim
COV-05-IB	Planejado	11/2020	12/2021	III	530	Sim

3.2 Descrição dos ensaios clínicos

3.2.1 Ensaios clínicos finalizados ou em andamento

Os estudos realizados com a vacina adsorvida COVID-19 (inativada) foram realizados por Sinovac na China.

3.2.1.1 Estudo PRO-nCOV-1001

Ensaio clínico planejado	Código do protocolo: PRO-nCOV-1001
Participação de Centros no Brasil	Sim () Não (X)
Quantidade estimada de participantes	744
Status	Previsão de Início global: 2020

Ensaio clínico planejado	Código do protocolo: PRO-nCOV-1001
	Previsão de Início no Brasil: N/A Previsão de Término: 2020
Fase	I/II
Desenho	Ensaio Clínico Fase I/II duplo-cego, randomizado, controlado com placebo para Avaliação de Segurança, procura de doses e de esquema vacinal da Vacina adsorvida COVID-19 (inativada) produzida por Sinovac. O estudo avalia dois esquemas vacinais (0,14 dias e 0, 28 dias) com duas doses diferentes (dose média e alta). Na fase I avalia um número reduzido de participantes e na fase II um número maior. Em ambas fases foram usados ambos os esquemas e ambos as doses.
Objetivos primários	- Avaliar a imunogenicidade de duas doses da vacina adsorvida COVID-19 (inativada) produzida por Sinovac em doses diferentes (média e alta) e em esquemas vacinais diferentes (0, 14 dias e 0, 28 dias) - Descrever as reações adversas associadas com a administração de cada dose da vacina adsorvida COVID-19 (inativada) produzida por Sinovac em adultos (18-59 anos).
Desfechos	Segurança Desfechos Primários: Os desfechos primários de imunogenicidade foram determinados por meio de taxas de soroconversão e títulos de anticorpos neutralizantes contra SARS-CoV-2. Os perfis de segurança das vacinas no estudo serão avaliados de acordo com: Número, intensidade e porcentagem de participantes com eventos adversos e reações adversas solicitadas (locais e sistêmicos) e não solicitadas durante um período de até 7 dias após cada vacinação. Número, intensidade e porcentagem de participantes com reações adversas não solicitadas, eventos adversos graves e eventos adversos de interesse especial durante um período de até 28 dias após completar o esquema de vacinação.
Medicamentos experimental	Vacina adsorvida COVID-19 (inativada)
Comparador	Placebo
Posologia do medicamento experimental	A posologia é duas doses de 0,5 mL IM com intervalo de 14 dias e com intervalo de 28 dias nas doses média e alta
Posologia do comparador	A posologia é duas doses de 0,5 mL IM com intervalo de 14 dias e 28 dias

Ensaio clínico planejado	Código do protocolo: PRO-nCOV-1001					
Forma farmacêutica do medicamento experimental	Seringa preenchida para dose única com líquido para administração IM contendo 600SU/dose (dose média) e 1200SU/ dose (dose alta)					
População	População	<i>Vacina Dose média</i>	<i>Vacina Dose alta</i>	<i>Placebo</i>	Total	
	Fase I – Esquema 0,14 d	24	24	24	72	
	Fase I – Esquema 0,28 d	24	24	24	72	
	Fase II – Esquema 0,14 d	120	120	60	300	
	Fase II – Esquema 0,28 d	120	120	60	300	
	Total	288	288	168	744	
Hipótese	A vacina adsorvida COVID-19 (inativada) é segura e imunogênica em diferentes doses e esquemas vacinais.					
Planejamento estatístico	Os perfis de segurança serão avaliados pela proporção de sujeitos com EAs, relacionados ou não relacionados com a administração do produto sob investigação. Títulos de anticorpos serão transformados em log10 para cálculo da média geométrica, e o aumento geométrico médio. Eventos adversos (%) serão calculados para cada grupo de intervenção. Resultados serão resumidos por estimativas pontuais e seus intervalos de confiança 95% (IC). Intervalos de confiança exatos (Clopper-Pearson) serão calculados para todos os desfechos proporcionais. A distribuição dos títulos de anticorpos neutralizantes para cada grupo de intervenção será descrita por curvas de distribuição cumulativa reversas. As análises principais serão com os seguintes conjuntos de participantes: - Análise de segurança: análise por faixa etária de todos os participantes expostos a, pelo menos, uma dose do produto sob investigação. - Análise de imunogenicidade por protocolo: análise por faixa etária de todos os participantes com amostra pré-vacinal e pós-vacinal 14 dias após completarem o esquema vacinal. As respostas de imunogenicidade serão avaliadas e as porcentagens de participantes com resposta imune serão calculadas com seus ICs bilaterais exatos. A média geométrica dos títulos (GMT) será descrita por grupo de intervenção e os ICs bilaterais de 95%, via exponenciação das médias transformadas a log e os seus IC a 95%. Os perfis de segurança serão avaliados pela proporção de sujeitos com Eventos adversos, relacionados ou não relacionados com a administração do produto sob investigação. As porcentagens de indivíduos que experimentam cada reação ou evento, ou pelo menos uma reação ou evento serão calculadas com exatos ICs a 95% bilaterais.					

3.2.1.2 Estudo PRO-nCOV-1002

Ensaio clínico planejado	Código do protocolo: PRO-nCOV-1002
Participação de Centros no Brasil	Sim () Não (X)
Quantidade estimada de participantes	422
Status	Previsão de Início global: 2020 Previsão de Início no Brasil: N/A Previsão de Término: 2020
Fase	I/II
Desenho	Ensaio Clínico Fase I/II duplo-cego, randomizado, controlado com placebo para Avaliação de Segurança, procura de doses e de esquema vacinal da Vacina adsorvida COVID-19 (inativada) produzida por Sinovac em idosos (60 anos ou mais). O estudo avalia do esquema vacinal 0, 28 dias com duas doses diferentes (dose média e alta).
Objetivos primários	- Avaliar a imunogenicidade de duas doses da vacina adsorvida COVID-19 (inativada) produzida por Sinovac em doses diferentes (média e alta) e em esquema vacinal de duas doses 0,28 dias em idosos (60 anos ou mais). - Descrever as reações adversas associadas com a administração de cada dose da vacina adsorvida COVID-19 (inativada) produzida por Sinovac em idosos (60 anos ou mais).
Desfechos	Segurança Desfechos Primários: Os desfechos primários de imunogenicidade foram determinados por meio de taxas de sorconversão e títulos de anticorpos neutralizantes contra SARS-CoV-2. Os perfis de segurança das vacinas no estudo serão avaliados de acordo com: Número, intensidade e porcentagem de participantes com eventos adversos e reações adversas solicitadas (locais e sistêmicos) e não solicitadas durante um período de até 7 dias após cada vacinação. Número, intensidade e porcentagem de participantes com reações adversas não solicitadas, eventos adversos graves e eventos adversos de interesse especial durante um período de até 28 dias após completar o esquema de vacinação.
Medicamentos experimental	Vacina adsorvida COVID-19 (inativada)

Ensaio clínico planejado	Código do protocolo: PRO-nCOV-1002					
Comparador	Placebo					
Posologia do medicamento experimental	A posologia é duas doses de 0,5 mL IM com intervalo de 28 dias nas doses média e alta					
Posologia do comparador	A posologia é duas doses de 0,5 mL IM com intervalo de 28 dias					
Forma farmacêutica do medicamento experimental	Seringa preenchida para dose única com líquido para administração IM contendo 600SU/dose (dose média) e 1200SU/ dose (dose alta)					
População	População	<i>Vacina Dose média</i>	<i>Vacina Dose alta</i>	<i>Placebo</i>	Total	
	Fase I	24	24	24	72	
	Fase II	140	140	70	350	
	Total	164	164	94	422	
Hipótese	A vacina adsorvida COVID-19 (inativada) é segura e imunogênica em diferentes doses e esquemas vacinais em idosos (60 anos ou mais).					
Planejamento estatístico	Os perfis de segurança serão avaliados pela proporção de sujeitos com EAs, relacionados ou não relacionados com a administração do produto sob investigação. Títulos de anticorpos serão transformados em log10 para cálculo da média geométrica, e o aumento geométrico médio. Eventos adversos (%) serão calculados para cada grupo de intervenção. Resultados serão resumidos por estimativas pontuais e seus intervalos de confiança 95% (IC). Intervalos de confiança exatos (Clopper-Pearson) serão calculados para todos os desfechos proporcionais. A distribuição dos títulos de anticorpos neutralizantes para cada grupo de intervenção será descrita por curvas de distribuição cumulativa reversas. As análises principais serão com os seguintes conjuntos de participantes: - Análise de segurança: análise por faixa etária de todos os participantes expostos a, pelo menos, uma dose do produto sob investigação. - Análise de imunogenicidade por protocolo: análise por faixa etária de todos os participantes com amostra pré-vacinal e pós-vacinal 14 dias após completarem o esquema vacinal. As respostas de imunogenicidade serão avaliadas e as porcentagens de participantes com resposta imune serão calculadas com seus ICs bilaterais exatos. A média geométrica dos títulos (GMT) será descrita por grupo de intervenção e os ICs bilaterais de 95%, via exponenciação das médias transformadas a log e os seus IC a 95%. Os perfis de segurança serão avaliados pela proporção de sujeitos					

Ensaio clínico planejado	Código do protocolo: PRO-nCOV-1002
	com Eventos adversos, relacionados ou não relacionados com a administração do produto sob investigação. As porcentagens de indivíduos que experimentam cada reação ou evento, ou pelo menos uma reação ou evento serão calculadas com exatos ICs a 95% bilaterais.

Documento 6:

Respostas à
questionamentos da
ANVISA sobre o Estudo
PRO-nCOV-1002

Em relação ao relatório apresentado para o estudo PRO-nCOV-1002

1- Esclarecer algumas inconsistências:

Em relação aos eventos adversos sérios é citado que ocorreram oito eventos em sete participantes. Porém, a frase a seguir está incoerente com essa informação: There were 8 serious adverse events reported by 7 subjects, including 4 subjects in the low dosage group, 1 subject in the medium dosage group, 3 subjects in the high dosage group. A tabela 14 apresentada também mostra 8 participantes e não 7 (à exceção da informação do total).

Resposta: Pedimos desculpas pelo erro na descrição da seguinte frase: *“There were 8 serious adverse events reported by 7 subjects, including 4 subjects in the low dosage group, 1 subject in the medium dosage group, 3 subjects in the high dosage group.”* O engano foi onde está *“3 subjects in the high dosage group”*. Realmente 2 participantes no grupo de alta dose tiveram 3 episódios de eventos adversos sérios.

Adicionalmente, esclarecemos que os dados na tabela estão corretos. Houve 4 participantes no grupo de baixa dose, 1 participante do grupo de dose média e 2 participantes no grupo de dose alta. Note-se que um participante no grupo de alta dose teve dois episódios de eventos adversos sérios, incluindo ‘Aterosclerose coronariana’ e ‘Hipertensão’.

2- Em relação aos dados de imunogenicidade, apresentar os resultados referentes a 28 dias após a primeira dose.

Resposta: No Ensaio Clínico de Fase I/II, os resultados de imunogenicidade 28 dias após a primeira dose só foram realizados na Fase I e os resultados são apresentados na seção 6.3.1 do relatório enviado anteriormente.

3- A informação apresentada no relatório: *It's worth noting that the results showed that the immune response in phase II was much better than that in phase I, the reason is that the virus cultivation of vaccine used for phase I is different with the vaccine used for phase II but the other manufacturing process remains the same. Cell factor was used to manufacturing vaccine used in phase I, while modified and improved manufacturing process with bioreactor was applied for vaccine used in phase II which could induce better immune response in human.* Não está condizente com os resultados apresentados.

Resposta: Acreditamos que a descrição do parágrafo acima mencionado está na Seção 3 Introdução do relatório enviado previamente. Esclarecemos que esses são os resultados do Ensaio Clínico Fase I/II em adultos de 18-59 anos e não os do estudo em idosos de 60 anos ou mais.

Anexo 1

DDCM: 25351.555920/2020-63

DEEC: 25351.617676/2020-30

Medicamento Experimental: Antígeno do vírus inativado SARS-Co V-02

Petição: 10824 - ENSAIOS CLÍNICOS - Emenda Substancial a Protocolo Clínico

Protocolo: COV-02-IB

CONSIDERAÇÕES

Após analisar as respostas aos questionamentos referentes à emenda: 2867545/20-2, gostaríamos de obter os esclarecimentos apresentados a seguir.

1- Esclarecer como será avaliado o status sorológico de base dos participantes uma vez que é citado por meio da emenda o seguinte trecho: A exposição prévia a SARS-CoV-2 será comprovada por teste anterior ou o dia da primeira vacinação de detecção de ácido nucleico do SARS-CoV-2 em amostra clínica ou por teste positivo de anticorpos contra SARS-CoV-2 no dia da primeira vacinação. A exposição prévia deverá ser avaliada por meio de sorologia.

Consideração Anvisa:

Como esclarecimento à resposta enviada, gostaríamos de confirmar se a proposta do Butantan seria realizar a avaliação sorológica prévia à vacinação em todos os participantes, mas considerar que em casos de resultados de sorologia negativo contendo laudo com diagnóstico prévio por biologia molecular de infecção por SARS-CoV-2, esses participantes não seriam considerados naïves. Caso a proposta seja essa, a Anvisa compreende e concorda com os argumentos técnicos apresentados. Porém, a Anvisa não concorda que apesar das limitações, não seja realizada sorologia prévia à vacinação nos participantes do estudo. A informação referente ao estado de exposição prévia à vacinação, apesar de todas as limitações existentes em relação ao conhecimento da doença, é um ponto muito importante a ser considerado no estudo clínico.

3- Qual será o teste utilizado para detecção de ácido nucleico? E qual amostra biológica será utilizada?

Consideração Anvisa: Considerando tratar-se de um estudo clínico, entendemos que, independente de dados colhidos externamente, o ideal seria que os participantes tivessem a confirmação virológica da infecção por meio do mesmo teste utilizado pelos demais participantes do estudo. Além disso, caso haja a alteração do teste a ser utilizado, solicitamos que essa informação seja previamente compartilhada com a Anvisa.

6- Caso seja administrada uma primeira dose da vacina e o participante apresente teste positivo para SARS-CoV-2, qual seria o procedimento em relação à administração da segunda dose? Inclusive quanto a tempo mínimo/máximo para administrar a segunda dose?

Considerações Anvisa:

A Anvisa gostaria de esclarecer se haverá algum procedimento especial, caso um participante tenha infecção por SARS-CoV-2 entre a primeira e segunda dose. Inclusive, esclarecer como será acompanhada a segurança do participante sintomático para COVID, no momento de receber a segunda dose.

7- Foi acrescentado como desfecho secundário de eficácia o seguinte item: Avaliar a eficácia geral de duas doses de uma Vacina adsorvida COVID-19 (inativada) produzida pela Sinovac em infecções assintomáticas e sintomáticas por SARS-CoV-2 detectadas sorologicamente e/ou virologicamente, duas semanas após a segunda vacinação em indivíduos com mais de 18 anos de idade que trabalham como profissionais de saúde em áreas de cuidado de pacientes realizando atendimento em contato direto com pessoas com quadros possíveis ou confirmados de COVID-19. Esclarecer como os casos assintomáticos serão detectados. Apresentar os tempos/períodos aos quais os exames sorológicos ou virológicos serão realizados para detecção dos casos assintomáticos. Ainda esclarecer até que período esses casos serão avaliados.

Consideração Anvisa: Por se tratar de informação extremamente relevante, inclusive para a equipe da pesquisa clínica, consideramos que essa informação deverá ser adicionada ao protocolo.

Análise Interina:

É citado que, por meio de eficácia prévia, obtida por meio de análise interina, a randomização poderia ser suspensa. A Anvisa gostaria de obter maiores esclarecimentos sobre qual seria a razão para esse procedimento. Ressaltamos que a avaliação de eficácia e segurança a longo prazo é muito importante e que a suspensão da randomização poderia enviesar a avaliação desses dados.

Em relação ao relatório apresentado para o estudo PRO-nCOV-1002

1- Esclarecer algumas inconsistências:

Em relação aos eventos adversos sérios é citado que ocorreram oito eventos em sete participantes. Porém, a frase a seguir está incoerente com essa informação: There were 8 serious adverse events reported by 7 subjects, including 4 subjects in the low dosage group, 1 subject in the medium dosage group, 3 subjects in the high dosage group. A tabela 14 apresentada também mostra 8 participantes e não 7 (à exceção da informação do total).

2- Em relação aos dados de imunogenicidade, apresentar os resultados referentes a 28 dias após a primeira dose.

3- A informação apresentada no relatório: It's worth noting that the results showed that the immune response in phase II was much better than that in phase I, the reason is that the virus cultivation of vaccine used for phase I is different with the vaccine used for phase II but the other manufacturing process remains the same. Cell factor was used to manufacturing vaccine used in phase I, while modified and improved manufacturing process with bioreactor was applied for vaccine used in phase II which could induce better immune response in human. Não está condizente com os resultados apresentados.

Para as demais questões apresentadas e não citadas abaixo, esclarecemos que a Anvisa concorda com os esclarecimentos apresentados pelo Instituto Butantan.