

ADVAC BRASIL

LEITURA SUGERIDA

Dicionário de Termos Usados Em Ensaio Clínicos
Randomizados de Vacinas

2026

SUMÁRIO

1. Lista de abreviaturas
2. Introdução
3. Glossário em ordem alfabética
4. Referências bibliográficas comentadas
5. Anexos

1. Lista de abreviaturas

Abreviatura	Significado
ADE	Antibody-Dependent Enhancement
AESI	Adverse Event of Special Interest
Anvisa	Agência Nacional de Vigilância Sanitária
BPC	Boas Práticas Clínicas
CEP	Comitê de Ética em Pesquisa
CHIKV	Chikungunya virus
CoP	Correlato de Proteção
CONSORT	Consolidated Standards Of Reporting Trials
COVID-19	Coronavirus Disease 2019
CRO	Contract Research Organization
CSR	Clinical Study Report
CTD	Common Technical Document
DMC	Data Monitoring Committee
DSMB	Data Safety Monitoring Board
EA	Evento adverso
EAG	Evento adverso grave
EI	Evento Intercorrente
EMA	European Medicines Agency
EV	Efetividade vacinal
FAS	Full Analysis Set
FDA	Food and Drug Administration
GMC	Geometric Mean Concentration
GMFR	Geometric Mean Fold Rise
GMR	Geometric Mean Ratio
GMT	Geometric Mean Titer
HR	Hazard Ratio
ICH	International Council for Harmonization of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use
IC95%	Intervalo de confiança de 95%
ITT	Intention-to-Treat
mITT	Modified Intention-to-Treat
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities
OR	Odds Ratio
ORPC	Organização Representativa de Pesquisa Clínica
PDIL	Programa de Desenvolvimento e Inovação Local
PDP	Parcerias para o Desenvolvimento Produtivo
PP	Per-Protocol
PRNT	Plaque Reduction Neutralization Test
RA	Reação adversa
RR	Risco relativo
SAE	Serious Adverse Event
SAP	Statistical Analysis Plan
SOC	System Organ Class
SUSAR	Suspected Unexpected Serious Adverse Reaction
TCLE	Termo de Consentimento Livre e Esclarecido
VE	Eficácia vacinal
WHO-UMC	World Health Organization – Uppsala Monitoring Centre

2. Introdução

Nas últimas décadas, os ensaios clínicos randomizados de vacinas consolidaram-se como uma das principais ferramentas científicas para demonstrar eficácia, segurança, imunogenicidade e valor em saúde pública, entendido como a capacidade de reduzir a carga de doença, gerar impacto populacional e oferecer benefício sustentável aos sistemas de saúde. Esse protagonismo tornou-se ainda mais evidente diante de emergências sanitárias globais, como a pandemia de Covid-19, do recrudescimento de arboviroses, como dengue e chikungunya, do retorno de doenças imunopreveníveis em contextos marcados pela queda das coberturas vacinais e da crescente necessidade de inovação frente a patógenos emergentes e reemergentes.

Paralelamente, observou-se expansão expressiva do volume de publicações científicas e documentos institucionais relacionados ao desenvolvimento vacinal. Como consequência, profissionais de saúde, pesquisadores, gestores, membros de comitês científicos e estudantes passaram a lidar com resultados progressivamente mais complexos, envolvendo desenhos metodológicos sofisticados e métodos estatísticos cada vez mais avançados.

Apesar dessa evolução, muitos leitores não receberam treinamento formal suficiente para interpretar criticamente tais estudos. Na prática, isso se traduz em erros recorrentes e em uso subótimo da evidência científica, tanto no cuidado individual quanto no âmbito da saúde pública.

Este dicionário reúne definições centrais para a leitura e interpretação de ensaios clínicos randomizados destinados à avaliação de eficácia, segurança e imunogenicidade de vacinas. Seu foco é eminentemente pragmático: oferecer vocabulário técnico consistente, alinhado aos princípios contemporâneos do Conselho Internacional de Harmonização de Requisitos Técnicos para Registro de Medicamentos de Uso Humano (do inglês, *International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use* - ICH), referência internacional em harmonização regulatória aplicada à pesquisa clínica, farmacovigilância e desenvolvimento de medicamentos e vacinas. Complementarmente, este documento foi desenvolvido em consonância com normas técnicas, leis e instrumentos regulatórios vigentes no Brasil aplicáveis à pesquisa clínica com seres humanos, à farmacovigilância e à segurança clínica. Tal abordagem permite ao leitor não apenas compreender padrões internacionais, mas também analisar criticamente sua aplicação prática no contexto regulatório e institucional brasileiro.

A redação privilegia utilidade didática, precisão conceitual e consistência metodológica. Sempre que necessário, termos próximos, porém não equivalentes, são distinguidos de forma explícita, como eficácia versus efetividade, PP versus ITT, evento adverso versus reação adversa, correlato de proteção versus desfecho substituto e randomização versus sigilo de alocação. Adicionalmente, perspectivas clínico-regulatórias (sinalizados aqui como *Boxes de insights*) contextualizam a aplicação prática dos conceitos em cenários reais de desenvolvimento clínico e tomada de decisão.

Em estudos vacinais, a interpretação adequada depende não apenas do entendimento isolado das definições, mas também da interação entre desenho do estudo, população analítica, definição de caso, estimando, momento de mensuração, eventos intercorrentes e estratégia estatística. Por essa razão, este material foi estruturado para funcionar simultaneamente como glossário técnico, guia de leitura crítica e instrumento de consulta rápida.

Para fins didáticos, os conceitos foram organizados em cinco grandes blocos temáticos (ANEXO 1): (1) conceitos metodológicos centrais; (2) populações analíticas e inferência estatística; (3) desfechos de eficácia e imunogenicidade; (4) segurança; e (5) fundamentos da interpretação crítica. Essa organização busca facilitar a navegação rápida, a retenção do conteúdo e a aplicação prática em atividades acadêmicas e profissionais.

Em síntese, este dicionário pretende constituir referência confiável, objetiva e aplicável sempre que houver necessidade de compreender criticamente a evidência clínica em vacinas.

3. Glossário em ordem alfabética

Adjudicação de desfechos

Processo sistemático de revisão e classificação padronizada de eventos clínicos por um comitê independente, com base em critérios pré-definidos no protocolo e, quando aplicável, em um charter específico. A adjudicação é utilizada para aumentar a consistência, reduzir variabilidade interpretativa entre centros e minimizar viés na classificação de desfechos, especialmente quando os eventos possuem relevância clínica elevada ou definição complexa.

Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa)

Autoridade regulatória federal brasileira responsável por regular, fiscalizar e autorizar produtos e serviços sujeitos à vigilância sanitária, incluindo medicamentos, vacinas, produtos biológicos, dispositivos médicos e ensaios clínicos.

Alocação

Processo pelo qual participantes elegíveis são designados a um dos grupos de intervenção do estudo, como vacina candidata, placebo ou comparador ativo. A alocação pode ser aleatória (randomizada) ou não aleatória, sendo a alocação randomizada o padrão-ouro para reduzir confundimento e viés de seleção, especialmente em ensaios confirmatórios.

Análise de futilidade

Tipo específico de análise interina destinada a avaliar se o estudo ainda possui probabilidade razoável de atingir seu objetivo principal caso continue até o final. Geralmente baseia-se em métricas como poder condicional, probabilidade preditiva ou métodos de fronteiras estatísticas e deve ser previamente definida no protocolo ou plano de análise estatístico. Quando essa probabilidade é considerada muito baixa, o estudo pode ser interrompido por futilidade, preservando recursos e evitando a exposição desnecessária de participantes a um produto sem perspectiva razoável de benefício demonstrável.

Análise de segurança

Conjunto de análises destinadas a caracterizar o perfil de segurança e tolerabilidade de uma intervenção, incluindo frequência, intensidade, gravidade, temporalidade, causalidade e padrão clínico dos eventos adversos observados. Aqui incluímos a população de segurança - conjunto de participantes que receberam pelo menos uma dose do produto investigacional. As análises de segurança são conduzidas com base na intervenção efetivamente recebida, refletindo a exposição real ao produto. A análise de segurança deve ser baseada na exposição real ao tratamento independentemente da presença de desvios ou violações do protocolo, e não na alocação randomizada do participante.

Análise de sensibilidade

Análise adicional destinada a testar quão dependentes são os resultados das premissas principais do estudo, como manejo de dados ausentes, definição de populações, tratamento de eventos interocorrentes e escolhas analíticas relevantes.

Análise interina

Avaliação planejada dos dados de um ensaio clínico realizada antes da conclusão formal do estudo. Pode ter como objetivo examinar segurança, eficácia, futilidade ou viabilidade estatística, devendo ser previamente especificada no protocolo e/ou no plano de análise estatística. O método de O'Brien-Fleming é uma das abordagens clássicas para controlar o erro tipo I em estudos com análises interinas.

Análise per-protocol (PP)

Análise realizada em uma subpopulação de participantes que aderiu de forma suficientemente adequada ao protocolo, incluindo assinatura do TCLE, elegibilidade correta, recebimento da intervenção conforme randomização, ausência de violações e desvios importantes de protocolo e cumprimento dos principais critérios operacionais do ensaio. A análise PP tende a responder melhor à pergunta biológica de eficácia “sob condições ideais de uso”.

Análise por intenção de tratar modificada (mITT) e Full Analysis Set (FAS)

mITT: Estratégia analítica que inclui uma população próxima à intenção de tratar clássica, porém com modificações pré-especificadas no protocolo. Em ensaios clínicos de vacinas, a mITT frequentemente inclui todos os participantes vacinados que atendam a um critério adicional relevante para a pergunta de eficácia, como, por exemplo, terem sido submetidos ao procedimento cirúrgico-alvo. O FAS: conjunto de participantes que foram randomizados no estudo e analisados de acordo com o grupo originalmente atribuído, seguindo o princípio de intenção de tratar, com exclusões mínimas, justificadas e previamente definidas no protocolo.

Análise sequencial

Estratégia estatística em que os dados podem ser avaliados em momentos planejados antes do encerramento completo do estudo, geralmente com regras formais para decisão antecipada de continuidade, interrupção por eficácia ou interrupção por futilidade. Esse tipo de abordagem é particularmente útil em estudos orientados por eventos.

Atribuição causal

Processo clínico-científico de avaliação da probabilidade de um evento adverso estar relacionado ao produto investigacional. Considera relação temporal, plausibilidade biológica, causas alternativas, padrão conhecido do produto ou da classe e coerência clínica. A causalidade deve ser feita tanto pelo patrocinador como também pelo investigador principal ou outro médico por ele

delegado, conforme o protocolo e a referência de segurança aplicável. Em vacinas, é importante distinguir eventos esperados de reatogenicidade de eventos clinicamente relevantes que possam representar um sinal de segurança verdadeiro. Aqui é comum o uso do sistema de classificação da WHO-UMC para avaliação da causalidade – certo, provável, possível, improvável, condicional e não classificável. O ANEXO 2 mostra a classificação dos eventos adversos em detalhes.

Avaliação benefício-risco

Processo estruturado e contínuo de integrar e comparar os benefícios clínicos esperados de um medicamento, vacina ou intervenção em saúde com seus riscos identificados, potenciais e incertezas remanescentes, considerando a população-alvo, a gravidade da condição tratada ou prevenida, as alternativas disponíveis e o contexto de uso.

Bioestatística clínica

Disciplina que aplica métodos estatísticos ao planejamento, condução, análise e interpretação de estudos clínicos. Em ensaios de vacinas, é central para cálculo amostral, definição de hipóteses, estimativas de eficácia, análise de segurança, análise de imunogenicidade, multiplicidade e tratamento de dados ausentes.

Blinding (mascaramento/cegamento)

Procedimento metodológico no qual participantes, investigadores e/ou avaliadores de desfecho e/ou analistas desconhecem a intervenção atribuída, com o objetivo de reduzir vieses na condução, avaliação e interpretação do estudo. Pode ser simples-cego, duplo-cego ou triplo-cego, sendo o duplo-cego o padrão-ouro em ensaios clínicos confirmatórios.

Boas Práticas Clínicas (BPCs)

Padrão ético e científico internacional para planejamento, condução, realização, monitoramento, auditoria, registro, análise e relato da pesquisa envolvendo seres humanos, com vistas a assegurar a credibilidade e a validade dos dados e dos resultados bem como a proteção dos direitos, da integridade e do sigilo da identidade dos participantes da pesquisa.

Boas Práticas de Fabricação (BPFs)

Conjunto de requisitos de qualidade industrial. O certificado emitido pela Anvisa atesta conformidade fabril da planta produtiva.

Braço de tratamento

Cada um dos grupos comparativos do estudo, definidos conforme a intervenção recebida, como vacina candidata, placebo, comparador ativo ou diferentes esquemas/doses da mesma vacina.

Centro de pesquisa

Local onde as atividades relacionadas à pesquisa são conduzidas, sob responsabilidade de um investigador qualificado e conforme o protocolo aprovado.

Censura

Situação em que o tempo até o evento não é complementarmente observado para determinado participante, comum em análises de tempo até evento.

Comitê de Ética em Pesquisa (CEP)

Colegiado interdisciplinar e independente de relevância pública, de caráter consultivo, deliberativo e educativo, criado para defender os interesses dos participantes da pesquisa em sua integridade e dignidade e para contribuir no desenvolvimento da pesquisa dentro de padrões éticos. Dependendo do nível de risco das pesquisas avaliadas, os CEPs podem ser classificados em credenciados – autorizados pela Inaep a funcionar dentro do sistema e avaliar protocolos de risco baixo ou moderados e CEPs acreditados, aqueles que passaram por um processo de avaliação rigoroso da Inaep, com competência exclusiva para análise de todo os tipos de pesquisa, incluindo as de alto risco, servindo como referência no sistema.

Lista de CEPs Acreditados no Brasil:

0082 – Centro Universitário FMABC, Santo André, SP

5432 – Fundação Antonio Prudente – AC Camargo Câncer Center, SP

5462 – Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia (IDPC), SP

0071 – Hospital Israelita Albert Einstein (HIAE), SP

0068 – Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (HCFMUSP), SP

5415 – Faculdade de Medicina de São José do Rio Preto (FAMERP), SJRP, SP

8083 – Faculdade Ceres (FACERES), SJRP, SP

5411 – Faculdade de Medicina de Botucatu. (FMB), Botucatu, SP

* Esta lista é dinâmica e em constante atualização pelo Inaep.

Comitê independente de adjudicação de eventos

Grupo independente de especialistas responsável por revisar eventos clínicos suspeitos e classificá-los conforme definições padronizadas estabelecidas no protocolo e nos documentos operacionais do estudo. Seu uso fortalece a confiabilidade dos desfechos clínicos, sobretudo quando estes exigem julgamento médico.

Comitê Independente de Monitoramento de Dados (DMC/IDMC) ou *Data and Safety Monitoring Board (DSMB)*

Comitê independente responsável por revisar periodicamente dados acumulados de segurança, e quando aplicável, eficácia e futilidade, durante a condução do estudo. Pode recomendar a continuidade, modificação, suspensão temporária ou interrupção do ensaio, visando a proteção dos participantes e a integridade científica do estudo.

Comparador ativo

Produto com atividade conhecida utilizada como controle em vez de placebo.

Complexo Econômico-Industrial da Saúde (Ceis)

Instituído pelo Decreto número 11.464/2023, constitui a base produtiva, tecnológica e econômica estratégica responsável por viabilizar bens, serviços e tecnologias essenciais ao Sistema Único de Saúde (SUS). Abrange medicamentos, vacinas, insumos farmacêuticos ativos, hemoderivados, produtos biotecnológicos, dispositivos e equipamentos médicos, materiais de uso em saúde, soluções digitais, serviços de saúde e demais tecnologias críticas para a autonomia sanitária do país.

Condução baseada em risco

Princípio central do ICH E6(R3) segundo o qual os processos operacionais, de monitoramento, documentação, supervisão e garantia da qualidade do estudo devem ser proporcionais aos riscos do protocolo, à criticidade dos dados e ao impacto potencial sobre a segurança dos participantes e a confiabilidade dos resultados.

Confundimento

Distorção da associação entre intervenção e desfecho causada por fator relacionado a ambos. Em ensaios randomizados, tende a ser reduzido pela randomização, embora desequilíbrios residuais possam ocorrer por acaso.

Consentimento livre e esclarecido

Manifestação do indivíduo, ou de seu representante legal, mediante assinatura de termo de consentimento livre e esclarecido ou por forma verbal, de sua disposição de participar voluntariamente da pesquisa, após ter sido informado e esclarecido sobre todos os aspectos relevantes para a tomada de decisão sobre sua participação. Aqui é explicado detalhadamente os objetivos, procedimentos, riscos, benefícios, alternativas e confidencialidade do estudo.

Consistência entre lotes

Demonstração de que diferentes lotes de produção apresentam desempenho imunológico comparável dentro de margens pré-especificadas. É especialmente relevante para programas de desenvolvimento, expansão fabril e mudanças de processo.

Box 1: Estudo de consciência de lotes em vacinas



PERSPECTIVA CLÍNICO-REGULATÓRIA

Estudo de Consistência de Lotes em Vacinas

Sob a perspectiva das diretrizes do ICH (Q5E, E8(R1) e E9), o estudo de consistência de lotes visa demonstrar que diferentes lotes produzidos pelo processo industrial final da vacina reproduzem, de forma confiável, o mesmo desempenho clínico já observado nos estudos pivotais. Para as agências reguladoras, a aprovação não recai apenas sobre a formulação testada, mas sobre a capacidade contínua do fabricante em gerar lotes comercialmente comparáveis em qualidade, imunogenicidade e segurança.



1 FINALIDADE

- Demonstrar que diferentes lotes comerciais do processo industrial final reproduzem, de forma confiável, o mesmo desempenho clínico dos estudos pivotais.
- A aprovação regulatória recai também sobre a capacidade contínua do fabricante em gerar lotes comparáveis em qualidade, imunogenicidade e segurança.



2 DESENHO CLÍNICO

- Ensaios randomizados, comparativos e de equivalência.
- Preferencialmente envolvendo três lotes consecutivos ou representativos da produção comercial.
- Desfecho primário imunológico: GMT/GMC, taxas de soroconversão ou soroproteção (mais sensíveis para detectar pequenas variações entre lotes).
- População homogênea e responsiva para maximizar a capacidade discriminatória do estudo.



3 VALOR REGULATÓRIO

- O valor do estudo está em evidenciar a maturidade industrial do fabricante.
- Sinaliza que o processo está validado, controlado e pronto para abastecimento em larga escala sem comprometer o desempenho clínico.
- Em vacinas multicomponentes ou multivalentes, a consistência deve ser demonstrada para cada antígeno/serotipo relevante, e não apenas para uma medida agregada.



4 CRITÉRIO ESTATÍSTICO

- Pré-especificação de margens de equivalência.
- Demonstrar que o intervalo de confiança bilateral de 95% da razão entre GMTs/GMCs de cada par de lotes permaneça dentro de uma faixa pré-definida (ex.: 0,67 a 1,5*).
- A margem deve ser cientificamente justificada conforme o produto, o antígeno e a prática regulatória aplicável.
- O ponto-chave, sob a ótica ICH, é que a margem seja clinicamente interpretável, prospectivamente definida e consistente com a pergunta regulatória do estudo.

**MENSAGEM-CHAVE:** *Trata-se da evidência final de que a **vacina eficaz no desenvolvimento** será também a **vacina confiável no mercado.***

* A margem exata deve ser definida de forma científica e alinhada à prática regulatória aplicável.

Correlato de proteção (CoP)

Medida imunológica estatisticamente associada à proteção clínica contra infecção, doença ou desfecho grave após vacinação. Geralmente é um biomarcador mensurável como: título de anticorpo neutralizante sérico, anticorpo funcional, resposta celular do tipo T, anticorpo pós

opsonofagocítico e anticorpos de mucosa tipo IgA. Pode ser mecanicístico (causalmente ligado à proteção) ou não mecanicístico (fortemente associado, mas não necessariamente causal).

Box 2. Correlatos de Proteção (CoP) em Vacinas



Ver também: [ANEXO 3 E 4](#).

DDCM (Dossiê de Desenvolvimento Clínico de Medicamento)

Conjunto documental submetido à Anvisa para autorização de ensaio clínico com medicamento experimental no Brasil. Inclui dados não clínicos, clínicos prévios, protocolo, brochura do investigador e informações de qualidade.

Detentor do registro ou titular do registro

Empresa legalmente responsável perante à Anvisa pelo produto registrado no país.

DEEC (Documento de Ensaio Clínico Específico)

Documento submetido à Anvisa vinculado a um estudo clínico específico dentro de um programa regulatório previamente estabelecido.

Definição de caso

Conjunto de critérios clínicos, laboratoriais, epidemiológicos e/ou radiológicos utilizado para definir de maneira padronizada quais participantes são considerados casos do desfecho de interesse.

Descontinuação/perda de seguimento/dropout

Situação em que o participante deixa de permanecer em acompanhamento conforme previsto no protocolo, por retirada de consentimento, perda de contato, evento clínico, morte, decisão do investigador, do patrocinador ou outra razão. Deve ser distinguida da interrupção do tratamento.

Desfecho clínico

Evento ou resultado clinicamente relevante utilizado para avaliar o efeito da intervenção, como infecção confirmada, , doença sintomática, hospitalização doença grave, complicação invasiva ou morte.

Desfecho composto

Desfecho único formado pela combinação de dois ou mais eventos clinicamente relevantes. Seu uso pode aumentar eficiência estatística, mas requer que os componentes tenham relevância clínica comparável e plausibilidade biológica semelhante.

Desfecho de imunogenicidade

Variável laboratorial ou funcional destinada a caracterizar a resposta imune induzida pela vacina, como títulos de anticorpos, soroconversão, resposta celular, atividade funcional ou persistência da resposta.

Desfecho de segurança

Desfecho relacionado à ocorrência, frequência, intensidade, gravidade, padrão temporal ou relevância clínica de eventos adversos e outras manifestações de risco associadas à intervenção.

Desfecho exploratório

Desfecho avaliado com finalidade predominantemente geradora de hipótese. Em geral, não é utilizado para fundamentar conclusões confirmatórias primárias, mas pode oferecer *insights*

importantes para desenho futuro, seleção de biomarcadores ou refinamento da estratégia de desenvolvimento.

Desfecho primário

Principal variável de resultado do estudo, aquela em torno da qual o ensaio é dimensionado estatisticamente e sobre a qual se baseia a principal inferência de eficácia ou benefício clínico.

Desfecho secundário

Variável adicional pré-especificada de resultado, planejada para complementar a interpretação do desfecho primário. Pode ajudar a caracterizar melhor o efeito da intervenção, sua duração, abrangência clínica, consistência, coerência biológica ou mecanismos potenciais.

Desfecho substituto (*surrogate endpoint*)

Desfecho biométrico ou laboratorial utilizado em substituição a um desfecho clínico de interesse, por se acreditar que prediz benefício clínico. Nem todo correlato de proteção é automaticamente um *surrogate endpoint* validado.

Box 3. Desenvolvimento de desfecho substituto. Exemplo de caso da Ixchiq.

BOX 03



**DESENVOLVIMENTO DE DESFECHO SUBSTITUTO
VACINA VLA1553 (IXCHIQ®) CONTRA CHIKUNGUNYA**



**PERSPECTIVA
CLÍNICO-REGULATÓRIA**

Exemplo prático da escolha de um desfecho substituto na rota acelerada de aprovação da vacina de chikungunya VLA1553 (Ixchiq®).

**1. O QUE É UM DESFECHO SUBSTITUTO?**

É um marcador (laboratorial, imagem, sinal físico ou outra medida) que se presume **predizer benefício clínico**, mas que **não constitui**, por si só, uma medida direta de benefício clínico.

**2. FONTES DE EVIDÊNCIA UTILIZADAS PARA VLA1553**

A. ESTUDO DE TRANSFERÊNCIA PASSIVA EM NHP
Roques P, Fritzer A, Dereudre Bosquet N et al. Effectiveness of chikv vaccine vla1553 demonstrated by passive transfer of human sera. JCI Insight 2022; 7:e160173.

B. ESTUDO SOROEPIDEMIOLÓGICO (FILIPINAS)
Yoon JK, Alera MT, Lago CB et al. High rate of subclinical chikungunya virus infection and association of neutralizing antibody with protection in a prospective cohort in the Philippines. PLoS Negl Trop Dis 2015; 9: e0003764.

OBJETIVO: Estabelecer e sustentar um limiar sorológico protetor (substituto de proteção) correlacionado à proteção clínica.

**3. ESTUDO DE TRANSFERÊNCIA PASSIVA – DESENHO E DESFECHO**

1. COLETA DE SORO HUMANO
Soros de participantes vacinados com VLA1553 no estudo de Fase 1, com diferentes níveis de títulos.

2. TRANSFERÊNCIA PARA NHP
Pools de soros humanos com diferentes títulos foram administrados a NHP.

3. DESAFIO VIRAL
Desafio com cepa selvagem de CHIKV LR2006-OPY1 1 dia após a transferência.

4. DESFECHOS AVALIADOS
Prevenção de viremia (RNA de CHIKV indetectável no plasma) e ausência de febre.

ENSAIO SOROLÓGICO UTILIZADO
Amostras séricas dos NHP (antes do desafio) foram analisadas pelo ensaio µPRNT50.

**FDA:**
Aprovou µPRNT50 ≥ 150 como definição de sororesposta e como desfecho substituto aceitável para VLA1553.

**EMA:**
Concordou com o uso do título µPRNT50 ≥ 150 como desfecho substituto.

**4. LIMiar PROTETOR DEFINIDO**

TÍTULO LIMiar PROTETOR
µPRNT50 ≥ 150

Nenhum dos animais com título ≥ 150 apresentou RNA detectável de CHIKV e nenhum apresentou febre após o desafio.

POR QUE É CONSERVADOR?

- É substancialmente superior ao título necessário para impedir a replicação viral de CHIKV em ensaio TCID50.
- Protege também contra manifestações clínicas da doença (ex.: febre).

**5. SEGUNDA LINHA DE EVIDÊNCIA – ESTUDO NAS FILIPINAS**

Estudo soropidemiológico (n=853): participantes com PRNT80 ≥ 10 apresentaram 100% de proteção (IC 95%: 46,1–100) contra infecção sintomática por CHIKV.

Amostras de 33 indivíduos foram testadas no ensaio µPRNT50 para comparar métodos (PRNT80 vs µPRNT50). Observou-se correlação entre os títulos obtidos nos dois métodos analíticos.

**POR QUE FOI ESSENCIAL?**

Surtos de chikungunya são imprevisíveis e transitórios, tornando estudos de eficácia de Fase 3 extremamente desafiadores.

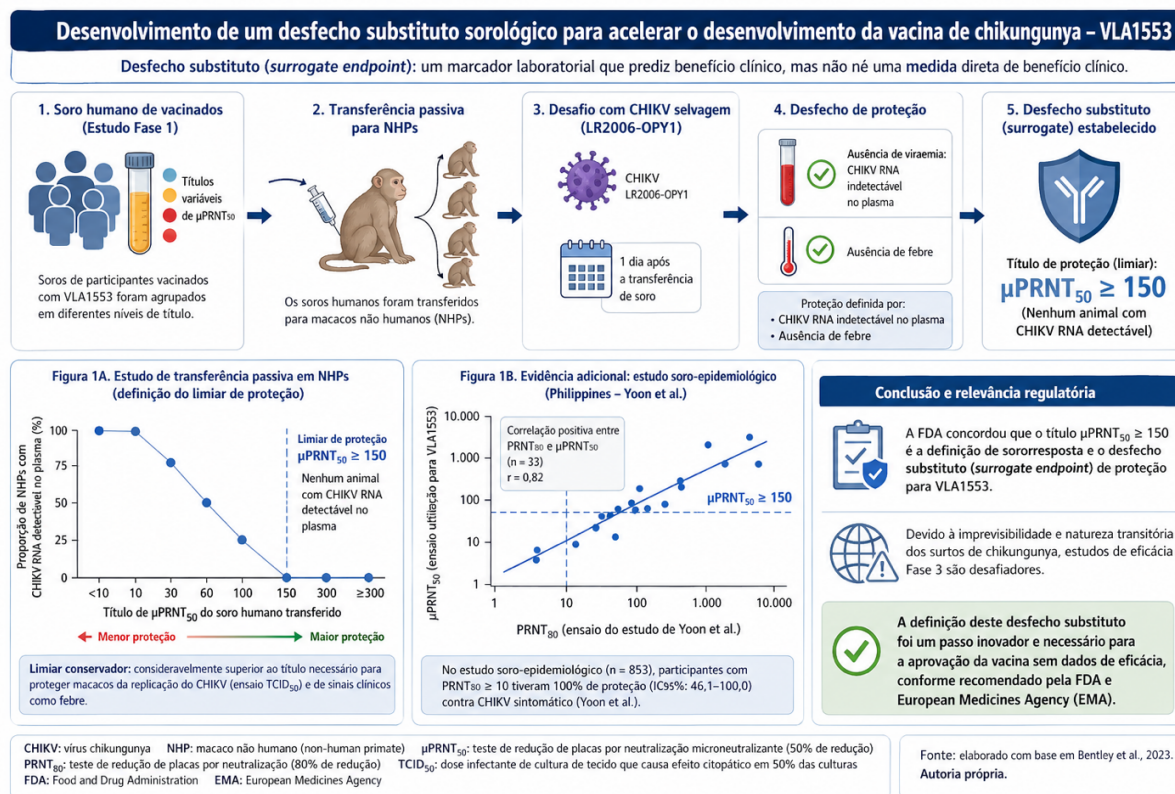
↓

O substituto de proteção permitiu a aprovação da vacina na ausência de dados diretos de eficácia clínica.

**MENSAGEM-CHAVE**

A definição de um correlato de proteção robusto e cientificamente sustentado transforma imunogenicidade em evidência regulatória, viabilizando o acesso oportuno a vacinas seguras e eficazes.

Figura 1. Desenvolvimento de desfecho substituto sorológico para a vacina de chikungunya, VLA1553



Legenda: O limiar de $\mu\text{PRNT}_{50} \geq 150$ foi estabelecido como correlato sorológico conservador de proteção com base em estudo de transferência passiva em primatas não humanos e evidência soroepidemiológica complementar, sendo aceito por autoridades regulatórias como desfecho substituto para suporte à aprovação da vacina. Fonte: autoria própria, adaptado de Bentley et al, 2023, Yoon et al. 2015; Roques P et al. 2022 e Chen LH et al 2024.

Desvio/violação importante de protocolo

Não conformidade com o protocolo que pode comprometer a segurança do participante, a integridade dos dados ou a interpretabilidade científica do estudo. Dependendo da natureza do desvio, o participante pode ser excluído de determinadas populações analíticas, como a população per-protocol.

Duplo-cego

Desenho em que, pelo menos, participantes e investigadores (ou avaliadores principais) desconhecem a alocação do tratamento. Em estudos de vacinas, o duplo-cego ajuda a reduzir vieses relacionados à notificação de sintomas, conduta clínica e classificação de eventos.

Efeito do tratamento

Efeito atribuído a um tratamento em um ensaio clínico. Na maioria dos estudos clínicos, o efeito de interesse consiste em uma comparação (ou contraste) entre dois ou mais tratamentos.

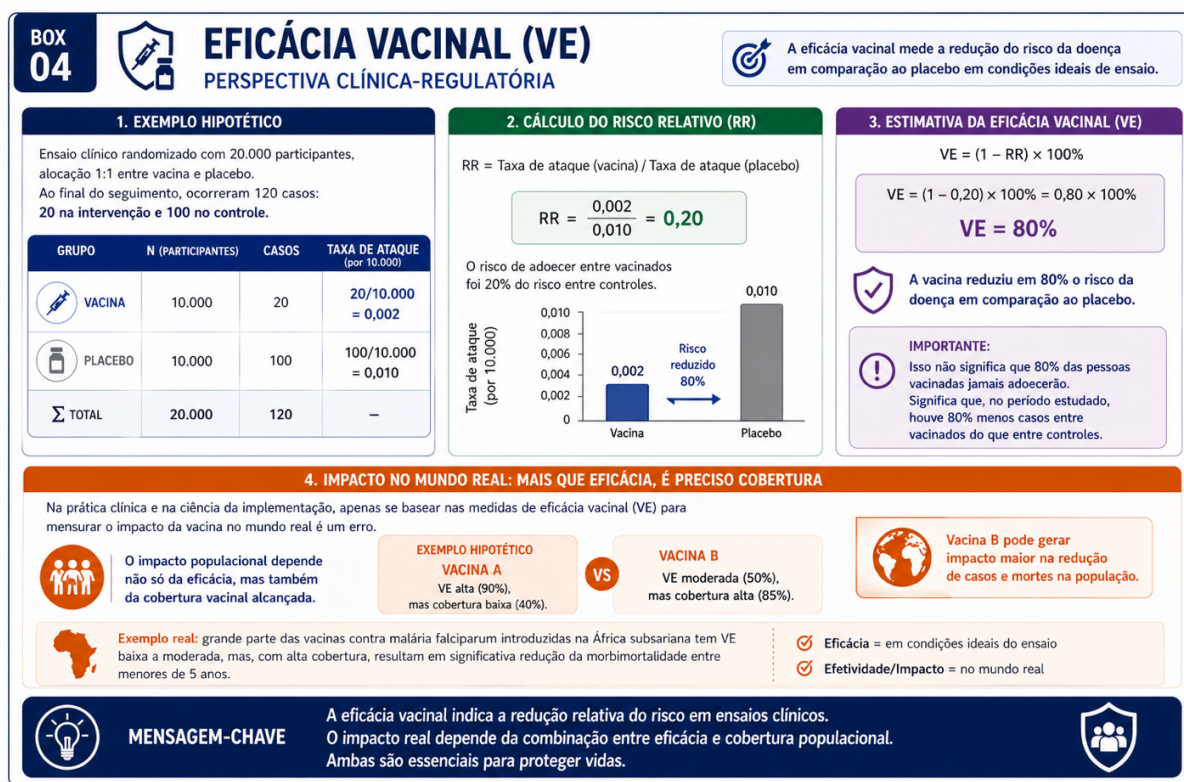
Eficácia vacinal (VE)

Redução proporcional do risco de doença entre indivíduos vacinados em comparação com indivíduos não vacinados (ou placebo), em condições ideais e controladas, normalmente em ensaios clínicos randomizados. Resumidamente, esta estimativa mede o quanto a vacina reduz a chance de adoecer dentro de um estudo clínico. Frequentemente expressa como:

$VE = 1 - RR \times 100\%$, onde:

RR representa o risco relativo do evento no grupo vacinado em comparação ao grupo controle.

Box 4. Eficácia Vacinal (VE)



Efetividade Vacinal (EV)

Medida do desempenho de uma vacina em condições reais de uso, fora do ambiente altamente controlado de um ensaio clínico randomizado. Em termos conceituais, representa a redução proporcional do risco de ocorrência de um desfecho clínico relevante — como infecção, doença sintomática, hospitalização, doença grave ou óbito — entre indivíduos vacinados, em comparação com indivíduos não vacinados ou com outro grupo comparador apropriado, no contexto da prática assistencial e da implementação programática.

Box 5. Efetividade vacinal (EV)

BOX 05

**EFETIVIDADE VACINAL (EV)**
PERSPECTIVA CLÍNICA-REGULATÓRIA

A efetividade vacinal mede o desempenho da vacina em condições reais de uso, refletindo o impacto da vacinação na população.

1. CONCEITO
Diferentemente da eficácia, estimada em ensaios clínicos sob condições ideais, a efetividade incorpora fatores do mundo real, como:

- Adesão incompleta ao esquema
- Heterogeneidade populacional
- Atraso entre doses e variação de exposição
- Circulação de variantes
- Diferenças no acesso aos serviços de saúde
- Flutuações na qualidade da vigilância

Por isso, a efetividade reflete com maior fidelidade o impacto da vacinação em programas públicos e na rotina clínica.

2. METODOLOGIA
A efetividade é usualmente estimada em estudos observacionais:

- Coortes**
- Caso-controle**
- Test-negative**

Embora não randomizados, esses estudos são aceitos por FDA, EMA e Anvisa, desde que conduzidos com rigor epidemiológico:

- Pergunta de pesquisa clara
- Fonte de dados adequada
- Desfechos e comparadores pré-especificados
- Controle robusto de confundimento e vies

3. EXPRESSÃO MATEMÁTICA
A efetividade vacinal é geralmente expressa como:
$$EV = (1 - \text{medida de associação}) \times 100\%$$

A medida de associação depende do desenho do estudo:

- Coortes: RR, razão de taxas ou hazard ratio (HR)
- Caso-controle ou test-negative: odds ratio (OR) ajustado

A efetividade representa a redução relativa do risco ou da odds do desfecho no grupo vacinado em comparação ao não vacinado.

4. EXEMPLOS PRÁTICOS

4.1 EXEMPLO 1: ESTUDO DE COORTE
Hospitalização por influenza em idosos durante uma temporada sazonal.

Vacinados	Não vacinados
10.000 pessoas	10.000 pessoas
20 hospitalizações	50 hospitalizações

Risco no grupo vacinado	Risco no grupo não vacinado
$20 / 10.000 = 0,002$	$50 / 10.000 = 0,005$

RR = $\frac{0,002}{0,005} = 0,40$	EV = $(1 - 0,40) \times 100 = 60\%$
-----------------------------------	-------------------------------------

Interpretação: a vacinação esteve associada a uma redução de 60% no risco de hospitalização por influenza em condições reais de uso.

4.2 EXEMPLO 2: DESENHO TEST-NEGATIVE
Avaliação de efetividade contra COVID-19 sintomática em serviços de urgência (todos com síndrome respiratória e testados por RT-PCR).

Casos (PCR positivo)	Controles (PCR negativo)
Síndrome respiratória + RT-PCR positivo	Síndrome respiratória + RT-PCR negativo

Após ajuste por idade, comorbidades e tempo desde a vacinação, encontra-se um odds ratio (OR) ajustado de 0,35 para vacinação entre casos vs. controles.

$$EV = (1 - 0,35) \times 100 = 65\%$$

Interpretação: a vacina esteve associada a uma redução de 65% na odds de COVID-19 sintomática confirmada entre pessoas que procuraram atendimento por quadro respiratório.

4.3 EXEMPLO 3: ANÁLISE COM HAZARD RATIO
Coorte retrospectiva com bases administrativas para avaliar efetividade contra morte por chikungunya em população idosa durante um surto.

Após ajuste multivariado, modelo de Cox produz hazard ratio (HR) de 0,25 para óbito entre vacinados vs. não vacinados.

$$EV = (1 - 0,25) \times 100 = 75\%$$

Interpretação: a vacinação esteve associada a uma redução de 75% na taxa instantânea de morte ao longo do período observado.

**MENSAGEM-CHAVE:** A efetividade vacinal traduz o desempenho da vacina no mundo real. É essencial para decisões em saúde pública, avaliação de programas e proteção da população.

EV = Vaccine Effectiveness (Efetividade Vacinal) | RR = Risco Relativo | OR = Odds Ratio | HR = Hazard Ratio

Box 6. Eficácia vs Efetividade vs Impacto Populacional



Emenda

Quaisquer alterações realizadas no protocolo clínico, sejam elas substanciais ou não.

Box 7. Emenda

BOX 07

**EMENDA**
PERSPECTIVA CLÍNICA-REGULATÓRIA

 Todas as emendas devem ser apresentadas à Anvisa.

 As emendas substanciais devem ser protocolizadas quando de sua realização e sua implementação deve aguardar manifestação.

 As emendas não substanciais devem ser apresentadas como parte do relatório anual do ensaio clínico.

 É responsabilidade do patrocinador avaliar se uma emenda é considerada substancial e seu impacto no desenvolvimento clínico.

 Em caso de dúvida, recomenda-se discutir previamente com a Anvisa antes da implementação.

**1. EMENDAS SUBSTANCIAIS**
Alterações no protocolo de ensaio clínico que interfiram na segurança, na integridade física ou mental dos participantes ou ainda alterem o valor científico do protocolo de ensaio clínico.

- A Mudança do objetivo primário do protocolo clínico;
- B Mudança nos desfechos primários;
- C Uso de novo parâmetro para mensurar o desfecho primário;
- D Remoção do DSMB inicialmente previsto para o estudo;
- E Alteração no cálculo do tamanho amostral não previsto para o estudo;
- F Redução do tamanho da amostra devido à análise interina prevista no estudo;
- G Mudança da análise estatística para os desfechos primários;
- H Mudanças relacionadas à posologia, que não sejam previstas no protocolo;
- I Prorrogação ou continuidade da pesquisa clínica com remoção do braço controle ou braço ativo, cruzamento entre os braços, alteração do cegamento do estudo ou inclusão de novos participantes;
- J Modificações maiores relacionadas aos estudos adaptativos, como modificação/exclusão/adição de braços de tratamento, alteração de desfechos, modificação de dose e/ou duração do tratamento ou adaptação dos esquemas de randomização;
- K Inclusão de nova via de administração;
- L Ampliação de uso;
- M Outros, a critério do patrocinador (incluindo justificativa).

**2. EMENDAS NÃO SUBSTANCIAIS**

- A Alteração, adição ou remoção de desfechos exploratórios;
- B Prorrogação ou continuidade da pesquisa mantendo os participantes recrutados, sem mudança no desenho, nos métodos e nos objetivos primários do projeto aprovado;
- C Adição de monitoramento de segurança preventivo, não relacionado a quaisquer comunicados de segurança emitidos;
- D Novos dados ou interpretação sobre dados farmacológicos ou toxicológicos;
- E Mudança no critério estabelecido para término do protocolo, ainda que este já tenha terminado;
- F Mudança nos critérios de inclusão e exclusão;
- G Modificações menores relacionadas aos estudos adaptativos, como estudo fase 2/3, na qual a fase 2 é escolha de dose e a fase 3 é estudo confirmatório com a dose escolhida na fase 2, sem alteração de desfecho primário ou outras alterações maiores;
- H Manutenção ou aumento do tamanho da amostra devido à análise interina prevista no estudo;
- I Aumento do tamanho de amostra não previsto para o estudo sem alteração de desfecho primário ou outras alterações maiores;
- J Mudança no número de visitas programadas;
- K Mudança em procedimento de diagnóstico ou monitoramento médicos;
- L Mudança nos desfechos secundários ou exploratórios;
- M Pequenos esclarecimentos referentes ao protocolo.

**MENSAGEM-CHAVE:** A gestão adequada de emendas protege os participantes, preserva a integridade científica do estudo e assegura a conformidade regulatória.

 PROTEGE PARTICIPANTES →  PRESERVA A INTEGRIDADE CIENTÍFICA →  GARANTE A CONFORMIDADE REGULATÓRIA →  DECISÕES CONFIÁVEIS E TRANSPARENTES

Ensaio clínico controlado

Estudo em que os participantes alocados à intervenção investigacional são comparados com um grupo controle, como placebo, ausência de intervenção ou comparador ativo, permitindo avaliação mais robusta do efeito da intervenção.

Ensaio clínico orientado por eventos

Estudo cujo término analítico principal depende do acúmulo de um número pré-definido de eventos clínicos, e não apenas do número total de participantes recrutados. Esse desenho é especialmente útil quando o desfecho é relativamente raro.

Ensaio multicêntrico

Ensaio clínico conduzido segundo um único protocolo clínico, porém em mais de um centro, sendo realizado por mais de um investigador. Em ensaios confirmatórios robustos geralmente ocorrem em mais de um país com diferentes populações de modo a aumentar a generalização externas dos resultados do estudo.

Ensaio de superioridade

Ensaio cujo objetivo principal é demonstrar que a resposta ao produto investigacional é superior à de um comparador (controle ativo ou placebo).

Erro tipo I (alfa)

Probabilidade de concluir incorretamente que há efeito quando, na realidade, não há diferença verdadeira.

Erro tipo II (beta)

Probabilidade de não detectar uma diferença real entre grupos quando ela de fato existe.

Estimador

Método estatístico utilizado para obter, a partir dos dados observados, uma estimativa do estimand de interesse.

Estimando (*Estimand*)

Descrição precisa do efeito de tratamento que se deseja estimar, incorporando população, variável/desfecho, tratamento, forma de lidar com eventos interocorrentes e resumo populacional.

Estimativa pontual

Valor numérico único calculado a partir da amostra para estimar um parâmetro populacional, como risco relativo, diferença de riscos, hazard ratio ou eficácia vacinal.

Evento adverso (EA)

Qualquer ocorrência médica desfavorável, relacionada ou não ao produto sob investigação, em participante de estudo durante a sua realização. Consulte também o ANEXO 2 para mais detalhes.

Box 8. Evento Adverso (EA)



Evento adverso de interesse especial (AESI)

Evento clínico previamente identificado como particularmente relevante para monitoramento de segurança devido à plausibilidade biológica, achados pré-clínicos, classe do produto, mecanismo de ação ou experiência anterior com vacinas semelhantes.

Box 9. Evento Adverso de Interesse Especial (AESI)

BOX 09

EVENTO ADVERSO DE INTERESSE ESPECIAL (AESI)

PERSPECTIVA CLÍNICA-REGULATÓRIA

AESI: eventos previamente selecionados para monitoramento intensivo de segurança.

1. O QUE É UM AESI?

2. POR QUE PADRONIZAR DEFINIÇÕES?

Um AESI é um evento clínico previamente selecionado para monitoramento intensivo em estudos clínicos ou farmacovigilância. Podem incluir eventos com plausibilidade biológica, eventos detectados em estudos pré-clínicos, sinais identificados após a comercialização ou eventos de especial interesse de saúde pública.

Para que o monitoramento seja confiável entre países, estudos e fabricantes, é necessário usar definições padronizadas de caso.

Melhora a comparabilidade entre ensaios clínicos

Facilita meta-análises e revisões regulatórias

Reduz erro de classificação

Fortalece causalidade e signal detection

Harmoniza relatórios de segurança globais (FDA, EMA, WHO, Anvisa)

3. BRIGHTON COLLABORATION

4. NÍVEIS DE CERTEZA DIAGNÓSTICA – BRIGHTON CASE DEFINITION

A Brighton Collaboration desenvolve definições de caso (Brighton Case Definition) internacionalmente aceitas para eventos de interesse especial, como:

Anafilaxia

Febre

Síndrome de Guillain-Barré

Miocardite / Pericardite

Síndrome Trombocitopênica com Trombose (STT)

Meningite Asséptica

Entre outras

Cada definição conta com três níveis de certeza diagnóstica: L1, L2 e L3. Isso permite graduar a certeza do diagnóstico de forma consistente.

L1	NÍVEL 1 (MAIOR CERTEZA)	Critérios clínicos e de exames laboratoriais/imagem suficientes para confirmar o diagnóstico do evento de acordo com a definição.
L2	NÍVEL 2 (CERTEZA INTERMEDIÁRIA)	Informações clínicas e/ou exames insuficientes ou inconclusivos para classificação como L1, mas compatíveis com o evento.
L3	NÍVEL 3 (MENOR CERTEZA)	Informações limitadas ou inespecíficas; o evento não pode ser classificado como L1 ou L2, mas não há evidência que descarte a possibilidade do evento.

5. EXEMPLO DE DEFINIÇÃO PADRONIZADA – FEBRE PÓS-IMUNIZAÇÃO (BRIGHTON)

DEFINIÇÃO DE CASO

Elevação endógena da temperatura corporal em ao menos uma região, com temperatura $\geq 38,0^\circ\text{C}$.

CRITÉRIOS CLÍNICOS

- Temperatura medida (não induzida por exercício, ambiente quente ou roupas em excesso)
- Medição em qualquer sítio corporal (oral, axilar, timpânica, retal etc.)
- Início após a administração da vacina

CRITÉRIOS DE CLASSIFICAÇÃO

L1

Temperatura $\geq 38,0^\circ\text{C}$ documentada por medição objetiva.

L2

Relato de febre (sensação de febre) sem medição documentada.

L3

Informação insuficiente para classificar como L1 ou L2.

PERÍODO DE RISCO (EXEMPLO)

Do dia da vacinação até 7 dias após a dose.

Deve ser definido no protocolo do estudo.

DOCUMENTAÇÃO MÍNIMA

- Data de início
- Temperatura e método de medição (se disponível)
- Duração
- Evolução e desfecho

MENSAGEM-CHAVE

A identificação e o monitoramento padronizado de AESIs com definições harmonizadas (ex.: Brighton) aumentam a qualidade dos dados de segurança, fortalecem a avaliação de causalidade e apoiam decisões regulatórias baseadas em evidências.

→
 →
 →

DEFINIR
MONITORAR
AVALIAR
PROTEGER

AESI = Adverse Event of Special Interest (Evento Adverso de Interesse Especial) | L1 = Nível 1 (maior certeza) | L2 = Nível 2 (certeza intermediária) | L3 = Nível 3 (menor certeza)

Evento adverso grave (EAG)

Qualquer evento adverso que resulta em óbito, risco de vida, situações que requerem hospitalização ou prolongamento de hospitalização, incapacidade significativa, anomalia congênita ou outra condição clinicamente importante conforme julgamento médico.

Evento adverso não solicitado

Qualquer evento adverso relatado espontaneamente ou identificado fora da lista de eventos solicitados, dentro do período definido no protocolo.

Evento adverso solicitado

Eventos pré-especificados no protocolo, geralmente locais e sistêmicos, que são ativamente monitorados em uma janela curta (i.e., 7, 10, 14 ou 21 dias após a administração da vacina) e padronizada após cada dose da vacina, em geral por meio de diário do participante, aplicativo eletrônico (i.e; *e-diary*) ou entrevista estruturada. Em estudos de vacinas, incluem com frequência dor no local da aplicação, eritema, edema, febre, fadiga, cefaleia, mialgia, artralgia, náusea e mal-estar.

Box 10. Evento adverso solicitado

BOX
10

EVENTO ADVERSO SOLICITADO

PERSPECTIVA CLÍNICA-REGULATÓRIA

Eventos adversos solicitados (EAS) são avaliados de forma ativa e padronizada para medir reatogenicidade esperada após a vacinação.

1. POR QUE SÃO FUNDAMENTAIS

Permitem a coleta padronizada e prospectiva da reatogenicidade esperada após a vacinação. Ao utilizar listas pré-definidas de sintomas locais e sistêmicos, diários estruturados e janelas temporais específicas, o estudo aumenta a sensibilidade para detectar manifestações precoces, reduz variabilidade entre centros e melhora a comparabilidade entre vacina e controle. Essa abordagem produz dados mais robustos sobre tolerabilidade inicial do produto.

2. O QUE ELES MEDEM (E O QUE NÃO MEDEM)

Eventos adversos solicitados medem principalmente reatogenicidade, e não toda a segurança da vacina. Frequências mais elevadas de dor local, febre, fadiga ou mialgia nem sempre indicam pior perfil benefício-risco, podendo simplesmente refletir resposta inflamatória esperada e melhor captação de eventos leves e moderados. A interpretação deve considerar intensidade, duração, reversibilidade, necessidade de tratamento e impacto funcional, e não apenas números absolutos.

3. PERSPECTIVA REGULATÓRIA

A escolha dos eventos solicitados deve ser biologicamente plausível e alinhada à plataforma vacinal, dados pré-clínicos e experiência prévia com produtos semelhantes. Além disso, esses resultados frequentemente subsidiam bula, materiais de orientação a profissionais de saúde e estratégias de comunicação pública, influenciando diretamente aceitabilidade, adesão e confiança na vacinação.

4. VISÃO INTEGRADA DE SEGURANÇA

Embora altamente valiosos, eventos solicitados não substituem a avaliação global de segurança do produto. Eles devem ser interpretados em conjunto com eventos não solicitados, eventos adversos graves, AESIs, SUSARs e farmacovigilância pós-registro. Em síntese, representam a melhor ferramenta metodológica para descrever tolerabilidade precoce, mas apenas um componente dentro da arquitetura completa de segurança clínica de vacinas.

5. COMO FUNCIONAM NA PRÁTICA?

Lista pré-definida de eventos →
 Período de risco (janelas específicas) →
 Participante registra em diário (eDiary) →
 Dados analisados de forma padronizada

5.1 COMPONENTES-CHAVE

EVENTOS LOCAIS (exemplos)	EVENTOS SISTÊMICOS (exemplos)	JANELA TEMPORAL habitual*	INTENSIDADE (PADRÃO CTCAE)	COLETA PADRONIZADA
- Dor no local - Eritema - Inchaço/edema - Enduração	- Febre - Cefaleia - Fadiga - Mialgia - Calafrios - Náusea - Artralgia	0 a 7 dias: foco em reatogenicidade precoce - Podem ser avaliados até 28 dias, conforme o protocolo	- Grau 1 (leve) - Grau 2 (moderado) - Grau 3 (grave) - Grau 4 (ameaça à vida) - Grau 5 (óbito)	- Diários eletrônicos (eDiary) - Questionários estruturados - Revisão e validade dos dados pelo site

Padronização melhora sensibilidade, reduz viés de memória, aumenta comparabilidade entre braços/cenários e fortalece a qualidade dos dados de tolerabilidade.

* As janelas podem variar de acordo com o produto e o protocolo do estudo.

6. EXEMPLO DE LISTA DE EVENTOS SOLICITADOS E JANELA

CATEGORIA	EVENTOS (EXEMPLOS)	PERÍODO DE COLETA	FREQUÊNCIA DE REGISTRO
📍 Locais	Dor, eritema, inchaço/edema, enduração	Dia 0 a Dia 7	Diário (dias 0-7) e depois final da janela
👤 Sistêmicos	Febre, cefaleia, fadiga, mialgia, calafrios, náusea, artralgia	Dia 0 a Dia 7 (ou até Dia 28 conforme protocolo)	Diário (dias 0-7) e depois semanal/final da janela
... Outros	Qualquer outro sintoma listado no protocolo	Conforme definido	Conforme definido

INTERPRETAÇÃO ADEQUADA

Considere o contexto biológico e a plataforma vacinal.

Considere: intensidade, duração, reversibilidade, tratamento e impacto funcional.

Não interprete apenas pela frequência absoluta do evento.

Comparar com controle/placebo e dados históricos.

Integrar com toda a evidência de segurança (EAG, AESIs, SUSARs e pós-registro).

MENSAGEM-CHAVE:
 Eventos adversos solicitados fornecem a melhor descrição da tolerabilidade precoce esperada após a vacinação, mas a segurança de uma vacina é definida pela integração de todas as fontes de dados ao longo do seu ciclo de vida.

EAS = Evento Adverso Solicitado | AESI = Evento Adverso de Interesse Especial
 SUSAR = Suspected Unexpected Serious Adverse Reaction

Evento Intercorrente (EI)

Evento que ocorre após o início do tratamento e que afeta a interpretação ou a própria existência da mensuração do desfecho, como não adesão, uso de medicação de resgate, administração fora da janela prevista, infecção prévia ao marco de análise ou retirada do estudo.

Evento local

Reação observada no local de administração da vacina, como dor, eritema, edema ou endurecimento.

Evento sistêmico

Sintoma ou manifestação clínica generalizada após vacinação, como febre, fadiga, cefaleia, mialgia, artralgia, náusea ou mal-estar.

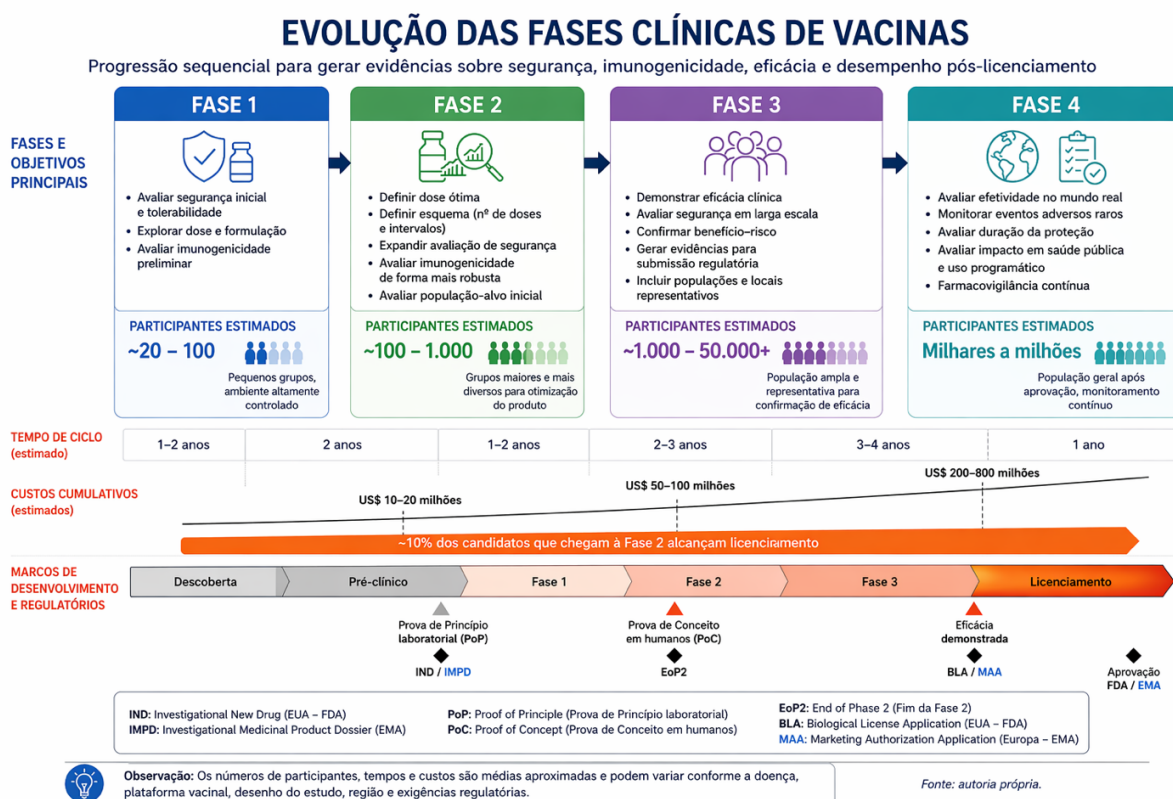
Fases do estudo clínico de vacinas

Etapas sequenciais do desenvolvimento clínico destinadas a gerar evidências progressivas sobre segurança, imunogenicidade, dose, eficácia clínica e desempenho pós-licenciamento. Em geral, compreendem Fase 1 (segurança inicial e dose), Fase 2 (expansão de segurança e otimização do esquema), Fase 3 (confirmação de eficácia e segurança para registro) e Fase 4 (efetividade e farmacovigilância após aprovação).

Box 11. Fases do estudo clínico de vacinas



Figura 2. Evolução das Fases Clínicas de Vacinas



Legenda: Ciclo tradicional de desenvolvimento de vacinas: um processo longo, dispendioso e de alto risco. São ilustradas as etapas tradicionais do desenvolvimento vacinal, juntamente com os tempos médios de cada fase, estimativas gerais de custos acumulados (em milhões de dólares norte americanos) e os principais marcos de desenvolvimento e regulatórios que devem ser alcançados até o licenciamento (símbolos pretos).

O desenvolvimento inicia-se com a fase de descoberta (*discovery*), que compreende a identificação e o desenho de antígenos, bem como a triagem inicial de antigenicidade e imunogenicidade em modelos animais de pequeno porte e/ou sistemas *in vitro*. Em seguida, realizam-se avaliações pré-clínicas abrangentes de imunogenicidade e reatogenicidade. Essas fases iniciais de planejamento, voltadas ao estabelecimento de uma prova de princípio laboratorial (*Proof of Principle – PoP*), tendem a ser relativamente rápidas e de menor custo, podendo ser seguidas pelo protocolo de submissão de um pedido de nova vacina ou droga, chamada de *Investigational New Drug* (IND) na agência regulatória de medicamentos americana (U.S. Food and Drug Administration), *Investigational Medicinal Product Dossier* (IMPD) na agência regulatória de medicamentos europeia (European Medicines Agency) ou DDCM – Dossiê de Desenvolvimento Clínico de Medicamento e DEEC – Dossiê Específico de Ensaio Clínico na Anvisa. A partir desse ponto, a geração de dados torna-se mais lenta e os custos aumentam acentuadamente, especialmente durante os estudos de Fase 3. A prova de conceito em humanos (*Proof of Concept – PoC*) representa marco central no desenvolvimento de vacinas, pois fundamenta decisões de continuidade ou interrupção das fases clínicas subsequentes. A discussão dos dados de Fase 2 ocorre em reuniões de End of Phase 2, que estabelecem as bases para os estudos pivotais de Fase 3. Quando bem-sucedido, o programa pode culminar na submissão de um registro denominado de *Biologics License Application* (BLA) ou de um *Marketing Authorisation Application* (MAA), nos Estados Unidos ou Europa, respectivamente, seguidos de eventual aprovação regulatória. Após o licenciamento, persistem desafios no caminho para a comercialização, incluindo acesso ao mercado, fabricação em escala comercial e estudos pós-comercialização (Fase 4) destinados à geração de evidência de mundo real, além da manutenção do ciclo de vida do produto. A figura apresenta cronogramas médios das fases padrão de desenvolvimento de vacinas, com base em dados publicados. Fonte: autoria própria.

Generalização

Grau em que os achados de um ensaio clínico podem ser extrapolados de forma confiável dos participantes incluídos para uma população mais ampla de pacientes e para uma gama maior de contextos clínicos.

GMC (*Geometric Mean Concentration* ou *Concentração Média Geométrica*)

Medida estatística amplamente utilizada em ensaios clínicos randomizados de vacinas para resumir os níveis médios de anticorpos quantitativos em um grupo de participantes, especialmente quando os dados apresentam distribuição assimétrica e log-normal, como ocorre com concentrações séricas de anticorpos. Diferentemente da média aritmética, a GMC reduz a influência de valores extremos e representa de forma mais apropriada a tendência central das respostas imunológicas.

GMFR (*Geometric Mean Fold Rise* ou *Aumento Médio Geométrico em Múltiplos*)

Medida estatística utilizada em ensaios clínicos de vacinas para quantificar o quanto, em média, os títulos ou concentrações de anticorpos aumentaram após a vacinação em relação ao valor basal dentro do mesmo grupo de participantes. É calculado como a razão entre a média geométrica pós-vacinação e a média geométrica basal (pré-vacinação), sendo particularmente útil quando os dados imunológicos apresentam distribuição log-normal.

Box 12. GMFR

BOX 12

GMFR
PERSPECTIVA CLÍNICA-REGULATÓRIA

GMFR mede a mudança relativa dos anticorpos ao longo do tempo.
GMC = nível absoluto • GMFR = quanto aumentou • GMR = comparação entre grupos

1. CONCEITO

O GMFR (Geometric Mean Fold Rise) mede a mudança relativa dos títulos de anticorpos em um indivíduo ou grupo ao longo do tempo, normalmente do basal (pré-vacinação) até um ponto pós-vacinação.

$$\text{GMFR} = \frac{\text{GMT pós-vacinação}}{\text{GMT basal}} \text{ (fold increase)}$$

Valores >1 indicam aumento; quanto maior o valor, maior a amplificação da resposta.

2. GMC, GMFR E GMR: ENTENDA A DIFERENÇA

GMC / GMT
(nível absoluto)

Responde: "Qual o nível médio de anticorpos?"

Ex: GMT pós-vacina = 250 BAU/mL

GMFR
(mudança relativa ao basal)

Responde: "Quanto aumentou em relação ao basal?"

Ex: GMFR = 8,0 (8 vezes aumento)

GMR
(comparação entre grupos)

Responde: "Como um grupo se compara ao outro?"

Ex: GMR = 1,6 (vacina nova vs comparador)

3. COMO É CALCULADO?

- Calcula-se o GMT no basal (pré-vacinação).
- Calcula-se o GMT em um ponto pós-vacinação definido (ex.: Dia 28).
- Divide-se o GMT pós pelo GMT basal.

Basal (pré-vacinação)

Pós-vacinação (ex.: Dia 28)

GMT basal (ex.: 32)

GMT pós (ex.: 256)

$$\text{GMFR} = 256 / 32 = 8,0 \text{ vezes (8-fold rise)}$$

4. ONDE O GMFR É PARTICULARMENTE VALIOSO?

- Dose finding**: Ajuda a selecionar a dose que gera maior amplificação de resposta imune.
- Booster vaccination**: Demonstra a capacidade de resposta anamnésica (memória imunológica).
- Immunobridging**: Compara o aumento da resposta com vacinas já aprovadas quando correlatos estão estabelecidos.
- Persistência imune**: Avalia manutenção ou queda relativa dos títulos ao longo do tempo.
- Amplificação de imunidade pré-existente**: Mostra incremento em indivíduos previamente expostos ou vacinados.

5. EXEMPLO PRÁTICO

Estudo de booster (Dia 0 e Dia 28)

Grupo	GMT Basal (BAU/mL)	GMT Dia 28 (BAU/mL)	GMFR (Fold Rise)
Vacina A (booster)	40	640	16,0
Vacina B (booster)	45	360	8,0
Comparador	42	210	5,0

Interpretam-se os GMFRs em conjunto com os níveis absolutos (GMTs) e outros desfechos (soroconversão, correlatos, eficácia).

6. INTERPRETAÇÃO CLÍNICA-REGULATÓRIA

O QUE UM GMFR ALTO INDICA

- Forte capacidade de amplificar a resposta imune.
- Evidência de memória imunológica e/ou imunogenicidade robusta.
- Pode apoiar decisões regulatórias, especialmente quando correlatos absolutos ainda não estão plenamente definidos.

O QUE UM GMFR ALTO NÃO GARANTE

- Não garante que o nível absoluto atinja um limiar protetor.
- Pode refletir aumento a partir de títulos basais muito baixos.
- Não substitui avaliação de segurança, eficácia e efetividade.

7. SEMPRE INTERPRETAR EM CONJUNTO

O GMFR raramente deve ser interpretado isoladamente. A avaliação ideal integra múltiplas dimensões da resposta imune.

GMC / GMT (níveis absolutos)

+

GMFR (aumento relativo)

+

GMR (comparação entre grupos)

+

Soroconversão (% de respondedores)

+

Correlatos de proteção (quando disponíveis)

+

Segurança (EA, AESI, SAE, SUSAR)

MENSAGEM-CHAVE

O GMFR demonstra a intensidade da resposta imune induzida pela vacina (quanto aumentou em relação ao basal), enquanto o GMC/GMT mostram o nível absoluto atingido (qual a magnitude). Ambos são essenciais para julgar o potencial de proteção clínica.

GMT/GMC = Geometric Mean Titer/Concentration
GMFR = Geometric Mean Fold Rise (aumento geométrico médio)
GMR = Geometric Mean Ratio (razão geométrica média)

EA = Evento Adverso
AESI = Evento Adverso de Interesse Especial
SAE = Evento Adverso Grave
SUSAR = Suspected Unexpected Serious Adverse Reaction

Hazard ratio (Razão de Risco ou Rzaao de Hazards)

Medida relativa utilizada em análises de tempo até evento que compara a taxa instantânea de ocorrência do desfecho entre dois grupos ao longo do seguimento, sob determinadas premissas do modelo.

Hipótese alternativa (H1)

Hipótese estatística que postula existência de diferença, superioridade, não inferioridade ou equivalência, conforme o objetivo do estudo.

Hipótese nula (H0)

Hipótese estatística que usualmente postula ausência de diferença entre grupos.

28

Immunobridging (estudo de ponte imunológica)

Abordagem pela qual a inferência sobre eficácia clínica é apoiada por comparação de respostas imunes com um cenário, população ou estudo de referência em que o benefício clínico já foi estabelecido, desde que haja fundamentação científica e regulatória suficiente.

Box 13. Immunobridging

BOX 13



IMMUNOBRIDGING

PERSPECTIVA CLÍNICA-REGULATÓRIA

1. O QUE É IMMUNOBRIDGING?

Um estudo de immunobridging utiliza um marcador imunológico — geralmente anticorpos neutralizantes, GMT, GMR, soroconversão ou outro correlato plausível de proteção — para inferir eficácia clínica em uma nova população, nova formulação, novo esquema vacinal ou nova cepa, sem necessidade imediata de repetir um grande ensaio clínico de eficácia baseado em casos clínicos.

MARCADORES IMUNOLÓGICOS COMUNS



Anticorpos neutralizantes



GMT (GMC)



GMR (razão geométrica média)



Soroconversão (% de respondedores)



Outros correlatos plausíveis de proteção

2. QUANDO IMMUNOBRIDGING É PARTICULARMENTE ÚTIL?

- A doença tornou-se rara (baixa circulação).
- Já existe vacina eficaz e placebo torna-se inadequado.
- Surtos são imprevisíveis ou intermitentes.
- É necessário atualizar rapidamente formulações ou cepas.
- Deseja-se expandir indicação para nova faixa etária ou população.
- O número de eventos exigido para um ensaio de eficácia seria excessivamente alto ou inviável.

Nesses cenários, compara-se a resposta imune com um "benchmark" previamente validado ou aceito (ex.: estudo de fase 3 pivotal, vacina licenciada ou correlato de proteção reconhecido).

3. EXEMPLO PRÁTICO (HIPOTÉTICO)

Contexto: Vacina contra Covid-19 demonstrou eficácia clínica de 95% em adultos de 18–55 anos em ensaio de fase 3 pivotal. Indicação já aprovada para a população adulta.

Objetivo: Expandir a indicação para adolescentes de 12–17 anos.

Estratégia: Em vez de repetir um grande ensaio clínico pivotal, foi realizado um estudo ponte (immunobridging) com 600 adolescentes comparados aos adultos históricos.

Plano de análise: Margem regulatória adotada — o limite inferior do IC95% do GMR > 0,67 para se declarar a não inferioridade das populações.

Desfecho principal: GMT de anticorpos neutralizantes no Dia 29 após esquema completo.

Resultados:

- GMT (Dia 29): Adultos = 1.200 | Adolescentes = 1.560
- GMR (Adolescentes vs Adultos) = 1,30
- IC95% do GMR = 1,12 – 1,48
- Interpretação: GMR de 1,30 significa que, em média geométrica, a resposta humoral foi 30% maior no grupo adolescente.

4. COMO FUNCIONA O IMMUNOBRIDGING – PASSO A PASSO

- 1. DEFINIR CONTEXTO**
Nova população, formulação, esquema ou cepa a ser avaliada.
- 2. SELECIONAR MARCADORES**
Escolher marcador imunológico válido no plausível de proteção (ex.: anticorpos neutralizantes, GMT, GMR).
- 3. ESCOLHER BENCHMARK**
Estudo de fase 3 pivotal, vacina licenciada ou população histórica bem caracterizada.
- 4. DESENHAR O ESTUDO PONTE**
Definir população, dose, esquema, ponto de coleta e tamanho amostral adequados.
- 5. ANÁLISE ESTATÍSTICA**
Calcular GMR (novo grupo / benchmark) e IC95%. Aplicar margem regulatória ex.: limite inferior do IC95% > 0,67 (não inferioridade).
- 6. INTERPRETAÇÃO**
Se critério atendido, concluir não inferioridade (ou superioridade) e inferir proteção clínica comparável.
- 7. DECISÃO REGULATÓRIA**
Agência avalia totalidade das evidências e decide sobre expansão de indicação ou aprovação.

5. INTERPRETAÇÃO DO EXEMPLO

- ✓ O limite inferior do IC95% do GMR (1,12) foi > 0,67.
- ✓ Critério de não inferioridade atingido.
- ✓ Adolescentes (12–17 anos) produziram resposta imune não inferior (na verdade superior) à população adulta.
- ✓ Infere-se proteção clínica comparável.

Conclusão: O laboratório conseguiu expandir a indicação da vacina para adolescentes de 12–17 anos.

6. MENSAGEM-CHAVE

Immunobridging é uma estratégia regulatória robusta e baseada em ciência para acelerar o acesso a vacinas, reduzir o número de participantes expostos e otimizar recursos, mantendo rigor na proteção da saúde pública.

CONSIDERAÇÕES IMPORTANTES

- Immunobridging depende de marcadores e benchmarks bem validados.
- A qualidade do ensaio, da amostra e do laboratório é crítica para a confiabilidade dos resultados.
- A margem regulatória pode variar conforme o produto, o contexto e a agência regulatória.
- A avaliação regulatória considera toda a evidência disponível: imunogenicidade, segurança, qualidade e dados pré-clínicos.
- Não substitui a farmacovigilância pós-licença, que permanece essencial.

GMT/GMC = Geometric Mean Titer/Concentration (média geométrica do título/concentração) | GMFR = Geometric Mean Fold Rise (aumento geométrico médio) | GMR = Geometric Mean Ratio (razão geométrica média)
IC95% = Intervalo de Confiança de 95% | BAU/mL = Binding Antibody Units por mililitro | EA = Evento Adverso | AESI = Evento Adverso de Interesse Especial | SAE = Evento Adverso Grave | SUSAR = Suspected Unexpected Serious Adverse Reaction

Instância Nacional de Ética em Pesquisa (Inaep)

Colegiado interdisciplinar e independente, integrante do Ministério da Saúde, sob a coordenação da área técnica responsável pelo campo da ciência e tecnologia, de carácter normativo, consultivo, deliberativo e educativo, competente para proceder à regulação, à fiscalização e ao controle ético da pesquisa, com vistas a proteger a integridade e a dignidade dos participantes da pesquisa, e para contribuir para o desenvolvimento da pesquisa dentro de padrões éticos, sucedendo o modelo anteriormente estruturado em torno da Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (CONEP).

Ver também: Comitê de Ética em Pesquisa (CEP); Sistema Nacional de Ética em Pesquisa; Agência Nacional de Vigilância Sanitária.

Intenção de tratar (ITT)

Princípio analítico segundo o qual os participantes são analisados conforme o grupo para o qual foram originalmente randomizados, independentemente da adesão posterior ou desvios do protocolo. Preserva os benefícios da randomização. Consequentemente, os participantes alocados a um grupo devem ser acompanhados, avaliados e analisados como membros desse grupo, independentemente da adesão ao tratamento planejado.

Intervalo de confiança

Faixa de valores plausíveis para um parâmetro estimado com base nos dados observados. Reflete a precisão da estimativa e é fundamental para interpretar a incerteza estatística.

Margem de não inferioridade

Representa a maior perda de efeito considerada clinicamente aceitável para que o produto investigacional ainda possa ser considerado não inferior ao comparador. Trata-se de um parâmetro crítico, que deve ser pré-especificado no protocolo e no plano de análise estatística, com justificativa clínica, estatística e regulatória. As agências internacionais e a Anvisa, esperam que essa margem preserve parcela relevante do benefício previamente demonstrado pelo comparador e não seja escolhida apenas por conveniência operacional ou redução amostral.

Box 14. Margem de não inferioridade

BOX
14

MARGEM DE NÃO INFERIORIDADE

PERSPECTIVA CLÍNICO-REGULATÓRIA

i Não inferioridade não significa igualdade.

Significa demonstrar que eventual perda de desempenho permanece dentro de um limite clinicamente aceitável frente aos benefícios do novo produto.

1. CONCEITO

A margem de não inferioridade (MNI) é o maior valor de perda de eficácia ou resposta imune que ainda é considerado clinicamente aceitável ao comparar um novo produto com o comparador ativo ou histórico.

Objetivo: demonstrar que o novo produto **NÃO** é clinicamente pior que o comparador além de um limite predefinido e justificado.

2. TIPOS DE DESFECHOS E CRITÉRIOS MAIS USUAIS

DESFECHOS BINÁRIOS
(ex.: sorroconversão, soroproteção)

Diferença absoluta (novo – comparador) > -MNI (p.ex., > -10%)

DESFECHOS CONTÍNUOS
(ex.: títulos de anticorpos)

Limite inferior do IC95% da GMR > valor pré-definido (p.ex., > 0,67)

3. MARGENS USUAIS EM ESTUDOS DE VACINAS

BINÁRIOS – Diferença absoluta (novo – comparador)

Margem (Δ)	Perfil
-5%	Mais conservadora
-10%	Mais comum
-15%	Mais flexível*

CONTÍNUOS – GMR (limite inferior do IC95%)

Limiar GMR	Rigor
> 0,80	Muito rigoroso
> 0,75	Rigoroso
> 0,67	Padrão mais utilizado
> 0,50	Pouco comum

*Dependente do contexto epidemiológico, gravidade da doença e benefício histórico do comparador.

4. APLICAÇÕES FREQUENTES

- Immunobridging** Comparação de imunogenicidade com um benchmark prévio para inferir eficácia clínica.
- Expansão etária** Ex: incluir adolescentes, crianças ou idosos usando imunogenicidade como ponte.
- Comparação entre formulações** Nova formulação, nova cepa, adjuvante diferente, novo esquema vacinal.
- Consistência entre lotes** Garantir equivalência prática entre lotes consecutivos de fabricação.
- Atualizações rápidas** Cenários onde grandes ensaios de eficácia clínica não são viáveis ou éticos.

5. CRITÉRIO DUPLA – EXIGÊNCIA FREQUENTE

Muitas agências regulatórias solicitam que ambos os critérios sejam atendidos simultaneamente:

1. Não inferioridade para GMR
Limite inferior do IC95% da GMR > 0,67 (ou outro limiar definido).

+

2. Não inferioridade para taxas de sorroconversão/soroproteção
Diferença absoluta (novo – comparador) > -10% (ou outra margem definida).

Esses critérios garantem que a magnitude da resposta e a proporção de respondedores não sejam clinicamente piores que o comparador.

6. CONSISTÊNCIA ENTRE LOTES – CRITÉRIO TÍPICO

Compara-se lote a lote (pares). O IC95% bilateral do GMR entre pares deve permanecer dentro de uma faixa pré-definida:

Faixas usuais de equivalência entre lotes	
0,67 a 1,50	Mais utilizada (equivalência prática ampla)
0,80 a 1,25	Mais restritiva
0,70 a 1,43	Alternativa em alguns contextos
Outra faixa justificada e aceita	Definida caso a caso

Demonstra que variações de fabricação não impactam a imunogenicidade de forma clinicamente relevante.

7. EXEMPLO HIPOTÉTICO – IMMUNOBRIDGING EM ADOLESCENTES

CENÁRIO

Vacina COVID-19 com eficácia de 95% em adultos (18-55 anos) em estudo pivotal.

Objetivo: expandir para adolescentes de 12-17 anos.

Estudo ponte com 600 adolescentes comparados a adultos históricos.

DESFECHO PRINCIPAL
GMT de anticorpos neutralizantes no Dia 29 após esquema completo.

ADULTOS
GMT = 1.200

ADOLESCENTES
GMT = 1.560

RESULTADOS

- GMR (Adolescentes vs Adultos) = 1,30
- IC95% do GMR = 1,12 – 1,48
- Limite inferior (1,12) > 0,67
- Critério de não inferioridade atingido

INTERPRETAÇÃO

Adolescentes produziram resposta imune não inferior (na verdade superior) à população adulta. Proteção clínica comparável inferida.

→ Indicação expandida para 12-17 anos.

LEMBRE-SE

GMR de 1,30 significa que a resposta humoral foi 30% maior (média geométrica) no grupo adolescente.

8. FATORES PARA DEFINIÇÃO DA MARGEM (JUSTIFICATIVA REGULATÓRIA)

Gravidade da doença e necessidade médica não atendida

Eficácia histórica do comparador

Correlatos de proteção e sua robustez

Epidemiologia

Benefícios adicionais do novo produto (segurança, logística, custo, produção, faixa etária, cepa atualizada)

Viabilidade ética e operacional do ensaio clínico

9. MENSAGEM-CHAVE

A margem de não inferioridade é uma decisão estratégica que equilibra rigor científico, proteção à saúde pública e benefícios do novo produto. Margens muito largas podem aprovar produtos inferiores; margens muito estreitas podem inviabilizar estudos factíveis.

MNI = Margem de Não Inferioridade | GMT = Geometric Mean Titer (média geométrica dos títulos) | GMR = Geometric Mean Ratio (razão geométrica média)

IC95% = Intervalo de Confiança de 95% | EA = Evento Adverso | AESI = Evento Adverso de Interesse Especial | SAE = Evento Adverso Grave | SUSAR = Suspected Unexpected Serious Adverse Reaction

Matriz de Desafios Produtivos e Tecnológicos em Saúde

Documento estratégico do Ministério da Saúde do Brasil que mapeia as demandas prioritárias do SUS. Ela orienta investimentos e parcerias com o objetivo de reduzir a dependência externa do país em insumos médicos, vacinas, medicamento e equipamentos. Segundo o artigo 1 da Portaria GM/MS N 2.261, de 8 de Dezembro de 2023, a matriz é composta pelos desafios em saúde e soluções produtivas e tecnológicas apresentadas na forma dos blocos de Preparação do Sistema de Saúde para Emergências Sanitárias (Bloco I) e de Doenças e Agravos Críticos para o SUS (Bloco II), que atendam ao menos um dos critérios definidos nos artigos 6 e 7 do Anexo CVII à Portaria de Consolidação n 5, de 28 de setembro de 2017.

31

MedDRA (Medical Dictionary for Regulatory Activities ou Dicionário Médico para Atividades Regulatórias)

Terminologia médica padronizada internacionalmente utilizada para codificação, classificação, recuperação, análise e comunicação de informações de segurança relacionadas a medicamentos, vacinas, produtos biológicos e dispositivos em contexto regulatório e de pesquisa clínica. Foi desenvolvida sob governança do ICH e é amplamente adotada por autoridades regulatórias. Seu principal objetivo é garantir que eventos adversos, condições médicas, indicações terapêuticas, procedimentos e achados clínicos sejam descritos de forma consistente e comparável entre estudos, empresas, países e sistemas de farmacovigilância.

Box 15. MedDRA

BOX 15

**MEDDRA**
PERSPECTIVA CLÍNICO-REGULATÓRIO

1. O QUE É MEDDRA?

MedDRA é um vocabulário médico internacional, desenvolvido sob supervisão da ICH, utilizado por indústrias farmacêuticas, agências reguladoras e pesquisadores para codificar termos médicos em:

- ✓ eventos adversos (EA)
- ✓ indicações
- ✓ erros de medicação
- ✓ achados laboratoriais
- ✓ outras informações médicas relevantes

OBJETIVO

Padronizar a linguagem médica para permitir comunicação clara, análise agregada confiável e tomada de decisão regulatória baseada em dados globais.

2. ESTRUTURA HIERÁRQUICA E MULTINÍVEL

A estrutura do MedDRA é hierárquica e multinível, permitindo análise em diferentes graus de granularidade:



- SOC (System Organ Class): nível mais amplo, geralmente por sistema orgânico ou natureza clínica.
- HLGT (High Level Group Term): agrupamento superior.
- HLT (High Level Term): agrupamento de termos relacionados.
- PT (Preferred Term): conceito médico padronizado principal.
- LLT (Lowest Level Term): termo mais específico, frequentemente correspondente à linguagem reportada.

3. EXEMPLO HIPOTÉTICO – DO RELATO À CODIFICAÇÃO

RELATO DO PARTICIPANTE	AValiação MÉDICA (INTERPRETAÇÃO CLÍNICA)	CODIFICAÇÃO MEDDRA (EVENTO NÃO ESPECÍFICO)	DIAGNÓSTICO CONFIRMADO
"Dor forte no peito com falta de ar"	Dor torácica com dispnéia	LLT: Chest pain severe PT: Chest pain SOC: Cardiac disorders ou Respiratory disorders*	Miocardite confirmada PT: Myocarditis SOC: Cardiac disorders

*A atribuição do SOC depende da codificação final e do contexto clínico do caso.

Isso permite agregação padronizada dos casos em análises de segurança, facilitando a detecção de padrões e a tomada de decisões.

4. POR QUE O MEDDRA É ESPECIALMENTE IMPORTANTE EM VACINAS?

EVENTOS RAROS OU SINDRÔMICOS	PEQUENAS DIFERENÇAS DE CODIFICAÇÃO	QUALIDADE DOS DADOS E DETECÇÃO DE SINAIS
A correta codificação MedDRA é particularmente importante para eventos raros ou síndromicos.	Pequenas diferenças de codificação podem alterar buscas agregadas e interpretação de sinal.	Uma codificação padronizada melhora a qualidade dos dados, permite detecção precoce de sinais de segurança e comparabilidade entre estudos, plataformas e regiões.

5. APLICAÇÕES PRÁTICAS DO MEDDRA EM ESTUDOS DE VACINAS

CONFEÇÃO DAS TABELAS DE EA NO CSR	CODIFICAÇÃO DE SINAIS DE SEGURANÇA	ANÁLISE AGREGADA DE AESs	SUBMISSÕES REGULATÓRIAS	REDAÇÃO DAS TABELAS EM PSUR / PBRER / DSUR	BANCOS GLOBAIS DE FARMACOVIGILÂNCIA	COMPARABILIDADE ENTRE ESTUDOS MULTICÊNTRICOS INTERNACIONAIS
Base para todas as tabelas de eventos adversos do relatório de estudo clínico.	Padronização essencial na identificação e acompanhamento de safety signals.	Permite agrupamento consistente de eventos de interesse especial (AESIs).	Requisito para dossiê de registro, variações, renovações e outras submissões.	Padronização das tabelas que acompanham relatórios periódicos de segurança.	Compatível com bases internacionais como EudraVigilance, Vigibase (WHO) e FAERS (FDA).	Garante linguagem médica comum entre países, culturas e centros de pesquisa.

6. BOAS PRÁTICAS NA CODIFICAÇÃO COM MEDDRA

- ✓ Codificar o termo mais específico (LLT) que descreva o evento reportado.
- ✓ Utilizar a versão mais atual do MedDRA (atualmente v27.x e atualizações semestrais).
- ✓ Seguir diretrizes oficiais de codificação da ICH (MSSO – MedDRA Standard Supporting Documentation).
- ✓ Documentar as regras de seleção de termos e justificativas quando aplicável.
- ✓ Revisar a codificação por profissional qualificado e independente, quando possível.

7. PRINCIPAIS BENEFÍCIOS



- Linguagem médica internacional padronizada
- Análise agregada confiável em nível global
- Deteção precoce de sinais de segurança
- Melhor qualidade de dados e comparabilidade
- Suporte a decisões clínicas e regulatórias

8. MENSAGEM-CHAVE

MedDRA é a linguagem médica padrão que conecta relatos individuais a evidências globais. Sua correta aplicação é essencial para análises robustas de segurança, tomada de decisão regulatória e proteção da saúde pública, especialmente no desenvolvimento e uso de vacinas.

ABREVIATURAS

LLT: Lowest Level Term	PT: Preferred Term	HLT: High Level Term	HLGT: High Level Group Term	SOC: System Organ Class
EA: Evento Adverso	AESI: Evento Adverso de Interesse Especial	CSR: Clinical Study Report		

O uso adequado do MedDRA é uma exigência regulatória e um pilar fundamental da farmacovigilância moderna.



ICH
harmonisation
for better health

Métodos frequentistas

Métodos inferenciais baseados na frequência esperada de resultados em repetições hipotéticas do experimento, incluindo testes de hipótese, estimativas pontuais e intervalos de confiança.

Missing data/dados ausentes

Dados que não foram observados ou registrados para uma variável de interesse. Seu manejo deve ser previamente especificado, pois ausências e perdas podem introduzir viés e reduzir precisão.

Monitoramento ou Monitoria

Atividade sistemática de supervisão para verificar se o estudo está sendo conduzido conforme protocolo, BPC, exigências regulatórias e princípios de qualidade, e se os dados são completos, consistentes e verificáveis.

Multiplicidade

Situação em que múltiplas comparações, múltiplos desfechos, múltiplas análises interinas ou múltiplos subgrupos aumentam o risco de erro tipo I. Deve ser tratada por estratégias pré-especificadas de controle estatístico.

Parceria de Desenvolvimento Produtivo (PDP)

Parcerias que envolvem a cooperação mediante acordo entre instituições públicas e entre instituições públicas e entidades privadas para desenvolvimento, transferência e absorção de tecnologia, produção, capacitação produtiva e tecnológica do país em produtos estratégicos para atendimento às demandas do SUS.

Tem como objetivos:

- Ampliar o acesso da população a produtos estratégicos e diminuir a vulnerabilidades do SUS;
- Reduzir as dependências produtivas e tecnológicas;
- Racionalizar o poder de compra do Estado, mediante a centralização seletiva dos gastos na área da saúde;
- Proteger os interesses da Administração Pública e da Sociedade ao buscar a economicidade;
- Fomentar o desenvolvimento tecnológico e o intercâmbio de conhecimento;
- Promover o desenvolvimento e a fabricação em território nacional de produtos estratégicos para o SUS;
- Buscar a sustentabilidade tecnológica do SUS a curto, médio e longo prazos, com promoção de condições estruturais para aumentar a capacidade produtiva e de inovação do

País, contribuir para redução do déficit comercial do CEIS -Complexo Econômico-Industrial da Saúde – e garantir o acesso à saúde ; e

- Estimular o desenvolvimento da rede de produção pública no País e do seu papel estratégico para o SUS.

Atualmente, na área de vacinas, o Ministério da Saúde tem registrado 7 (sete) projetos ativos liderados por 3 (três) laboratórios públicos totalizando o valor de R\$ 5.44 bilhões. Exemplos incluem a vacina absorvida de hepatite A (inativada), vacina tetraviral (MMRV), vacina Dtpa (adsorvida difteria, tétano e pertussis acelular), vacina HPV, vacina antirrábica humana (inativada), vacina sincicial respiratório (VSR) e vacina varicela (atenuada).

Participante da pesquisa

Indivíduo que, de forma livre e esclarecida, ou sob esclarecimento e autorização de seu responsável legal, participa voluntariamente da pesquisa.

Box 16. Participante da pesquisa

BOX
16



PARTICIPANTE DA PESQUISA

PERSPECTIVA CLÍNICA-REGULATÓRIA

 O participante da pesquisa é o centro da pesquisa clínica. Seus direitos devem ser respeitados, protegidos e promovidos em todas as fases do estudo.

 DIREITOS DOS PARTICIPANTES DE PESQUISA	
 I. Receber as informações do estudo de forma clara;  II. Ter oportunidades de esclarecer dúvidas;  III. Ter o tempo que for necessário para a tomada de uma decisão autônoma;  IV. Ter liberdade de recusa em participar do estudo;  V. Ter liberdade de retirar o seu consentimento a qualquer fase da pesquisa;  VI. Ter liberdade de retirar o consentimento de uso e guarda do material biológico;  VII. Receber assistência (integral e imediata) por danos, de forma gratuita;  VIII. Requerer indenização por danos;  IX. Receber ressarcimento de gastos (incluindo os de acompanhantes);	 X. Ter acesso aos resultados dos exames realizados durante o estudo;  XI. Solicitar retirada dos seus dados genéticos de bancos onde esteja armazenado;  XII. Ter acesso gratuito pós estudo ao produto investigacional (quando for o caso);  XIII. Ter acesso gratuito ao método contraceptivo escolhido (quando for o caso);  XIV. Receber aconselhamento genético gratuito (quando for o caso);  XV. Ter assegurada a confidencialidade dos seus dados;  XVI. Ter assegurada sua privacidade e  XVII. Receber uma via do TCLE (assinada e rubricada pelo participante da pesquisa e pelo pesquisador)



PARTICIPAÇÃO VOLUNTÁRIA E INFORMADA
A participação em pesquisa clínica é voluntária. A decisão de participar ou não, e de permanecer ou se retirar do estudo, não deve resultar em qualquer prejuízo à assistência à saúde do participante.



BASE LEGAL E ÉTICA
Esses direitos estão alinhados às normas éticas internacionais (Declaração de Helsinque), à Resolução CNS nº 466/12 e complementares, e às Boas Práticas Clínicas (ICH-GCP).

Patrocinador

Pessoa física ou jurídica, de direito público ou privado, que apoia pesquisa mediante ação de financiamento, de infraestrutura, de recursos humanos ou de suporte institucional.

Box 17. Patrocinador

BOX 17

**PATROCINADOR**
PERSPECTIVA CLÍNICO-REGULATÓRIO

 O patrocinador é a pessoa física ou jurídica, pública ou privada, que assume a responsabilidade pela iniciação, gestão e/ou financiamento da pesquisa clínica.

CONSTITUEM RESPONSABILIDADES DO PATROCINADOR:

 I. A implementação e a manutenção da garantia de qualidade e dos sistemas de controle de qualidade, com base nos POPs, a fim de garantir que a pesquisa seja conduzida e os dados sejam gerados, documentados e relatados com observância ao protocolo, às boas práticas clínicas e às exigências do regulamento;	 IX. A pronta notificação ao pesquisador, à instituição executora, às entidades de análise ética competentes e à autoridade sanitária sobre descobertas que possam afetar adversamente a segurança do participante da pesquisa, comprometer a condução da pesquisa ou afetar a aprovação concedida pelo CEP;
 II. O estabelecimento do contrato entre as partes envolvidas na pesquisa;	 X. A expedição, no caso de ensaios clínicos, de de relatórios sobre as reações adversas ao medicamento ou aos produtos experimentais consideradas graves ou inesperadas, dos quais deverá ser dado conhecimento às instituições e aos pesquisadores envolvidos e à autoridade sanitária;
 III. O controle de qualidade de cada estágio de tratamento dos dados, com vistas a garantir sua confiabilidade e seu correto processamento;	 XI. A pronta notificação à autoridade sanitária de todos os eventos adversos graves ou inesperados cuja causalidade seja possível, provável ou definida em relação ao produto sob investigação;
 IV. A manutenção da qualidade e da integridade dos dados da pesquisa, ainda que tenham sido transferidos algumas ou todas as funções para terceiros;	 XII. A seleção e a capacitação dos monitores e dos auditores;
 V. A seleção dos pesquisadores e das instituições executoras da pesquisa, considerada a qualificação necessária para a condução e para a supervisão da pesquisa;	 XIII. O monitoramento adequado da pesquisa;
 VI. A garantia dos recursos adequados para a condução da pesquisa, incluindo o custeio de todas as despesas relacionadas a procedimentos, a exames e ações para a resolução de eventos adversos;	 XIV. A pronta comunicação aos pesquisadores envolvidos, à instituição executora e à autoridade sanitária acerca das razões da suspensão ou do término prematuro da pesquisa, quando for o caso;
 VII. A indicação de pesquisador para ser o responsável pelas decisões clínicas relacionadas à pesquisa, quando se tratar de ensaio clínico;	 XV. A indenização e a assistência à saúde do participante da pesquisa por eventuais danos sofridos em decorrência de sua participação na pesquisa.
 VIII. A verificação de que o participante da pesquisa tenha autorizado o acesso direto a seus dados e a suas informações para fins de monitoramento, de auditoria, de revisão pelas entidades éticas competentes e de inspeção de agências reguladoras;	

**BASE LEGAL E ÉTICA**
Essas responsabilidades estão alinhadas à Resolução CNS nº 466/12 e complementares, às Boas Práticas Clínicas (ICH-GCP) e às exigências das agências reguladoras (ANVISA, FDA, EMA, WHO).

 O patrocinador é o principal guardião da qualidade, da integridade dos dados, da segurança dos participantes e da conformidade regulatória da pesquisa clínica.

Placebo

Formulação sem efeito farmacológico, ou de procedimento simulado, utilizada em grupos-contrôle de ensaios clínicos e destinados à comparação com a intervenção sob experimentação.

Box 18. Placebo

BOX 18



PLACEBO

PERSPECTIVA CLÍNICO-REGULATÓRIA

1. PRINCÍPIO ÉTICO CENTRAL

Não privar participantes de proteção eficaz disponível e acessível fora do estudo.

- Beneficência
Promover o maior benefício possível
- Não maleficência
Evitar dano previsível e evitável
- Justiça
Seleção equitativa e proteção adequada
- Autonomia
Consentimento informado pleno e transparente

Comitês de ética e agências reguladoras esperam que o desenho do estudo minimize a privação de proteção efetiva.

2. EXEMPLO: NOVA VACINA TETRAVALENTE CONTRA DENGUE

Existem 3 vacinas aprovadas e disponíveis no mercado. Seria ético incluir um braço placebo?

Situações que tornam o placebo ético mais sensível ou inadequado	Resultado
✗ População em área endêmica com risco relevante de hospitalização ou dengue grave	 Placebo puro tende a ser eticamente problemático e pode não ser aceito por CEPs e agências reguladoras.
✗ Vacinas existentes já demonstraram benefício clínico	
✗ Participantes deixariam de receber proteção disponível fora do estudo	
✗ Há acesso oportuno e factível às vacinas já licenciadas	

3. ALTERNATIVAS METODOLÓGICAS MAIS APROPRIADAS

Desenhos mais alinhados às expectativas regulatórias quando já existe padrão preventivo estabelecido.

 Comparador ativo	Frete a vacina já licenciada e disponível.
 Estudos de não inferioridade	Demonstrar que a nova vacina não é inferior dentro de uma margem pré-definida.
 Demonstração de superioridade incremental	Mostrar benefício adicional (maior eficácia, duração, abrangência de sorotipos, segurança, etc.).
 Estudos head-to-head	Comparação direta entre a nova vacina e a vacina de referência.
 Estratégias de imunobridging	Usar correlatos imunológicos validados para inferir eficácia clínica, quando apropriado.

4. QUANDO O PLACEBO AINDA PODE SER DISCUTIDO

Apenas em circunstâncias específicas, com justificativa ética robusta e proteção adequada aos participantes.

- Ausência real de acesso local às vacinas existentes
- Contraindicação às vacinas aprovadas
- Populações fora das indicações licenciadas (ex.: faixas etárias não contempladas na bula)
- Desenhos add-on (vacina + padrão de cuidado vs placebo + padrão de cuidado)
- Contextos epidemiológicos de risco muito baixo e baixa probabilidade de exposição

A decisão deve ser sempre individualizada por CEPs e fundamentada nos princípios éticos e no contexto epidemiológico.

5. LIÇÃO DO DESENVOLVIMENTO DAS VACINAS CONTRA COVID-19

INÍCIO DA PANDEMIA
(sem vacinas disponíveis)


Não havia vacinas eficazes disponíveis. Estudos controlados por placebo eram amplamente aceitáveis.

APÓS DISPONIBILIZAÇÃO DE VACINAS EFICAZES E LICENCIADAS


O uso de placebo tornou-se progressivamente mais problemático, especialmente em idosos e outros grupos de maior risco.

A evolução do contexto muda o padrão ético aceitável. Reavaliar periodicamente a necessidade de placebo.

6. EXEMPLO: NOVAS VACINAS CONTRA INFLUENZA SAZONAL


Já existem vacinas anuais eficazes e amplamente utilizadas.


Comparadores ativos (vacina licenciada da temporada ou padrão de cuidado) representam a opção metodológica e ética preferencial.

Uso de placebo puro, particularmente em idosos, tende a ser pouco aceitável.

7. MENSAGENS-CHAVE

 Ética vem antes do desenho: proteger participantes é prioridade absoluta.

 Quanto maior o benefício disponível, menor o espaço ético para placebo puro.

 Escolher o desenho que responda à pergunta científica com o mínimo de risco e privação possível.

 Justificar sempre a escolha do comparador no protocolo e submeter ao CEP.

 Proteção do participante fortalece a credibilidade científica e a confiança pública.

LEMBRE-SE

A escolha do comparador deve considerar: disponibilidade de vacinas eficazes • gravidade da doença • risco de exposição da população • acesso fora do estudo • contexto epidemiológico • alternativas metodológicas válidas • princípios éticos e exigências regulatórias.

BASE REGULATÓRIA

Resolução CNS nº 466/12 e complementares
Boas Práticas Clínicas (ICH-GCP)
Guias de agências: ANVISA, FDA, EMA, WHO

Figura 3. Árvore de decisão: placebo vs comparador ativo



ANVISA: Agência Nacional de Vigilância Sanitária | FDA: Food and Drug Administration | EMA: European Medicines Agency | ICH-GCP: International Council for Harmonisation – Good Clinical Practice | CIOMS: Council for International Organizations of Medical Sciences

Fonte: autoria própria.

Plano de análise estatística

Documento técnico que detalha previamente os métodos estatísticos a serem utilizados para análise dos dados do estudo, incluindo populações analíticas, definição de desfechos, métodos de comparação, tratamento de dados ausentes, análises interinas e critérios de decisão.

População de análise

Conjunto definido de participantes incluídos em determinada análise do estudo. Diferentes populações (i.e., segurança, mITT, FAS, PP, população de reatogenicidade) podem ser utilizadas para responder à perguntas distintas e devem ser prospectivamente justificadas.

População de imunogenicidade

Conjunto de participantes com amostras biológicas válidas e avaliáveis para os parâmetros imunológicos de interesse, segundo critérios previamente definidos no protocolo e no plano analítico.

População de reatogenicidade

Subconjunto de participantes da população de segurança incluído na avaliação detalhada de reações locais e sistêmicas esperadas após a vacinação, frequentemente com uso de diário padronizado em período pré-especificado.

População de segurança

Conjunto de participantes que recebeu pelo menos uma dose do produto investigacional. As análises de segurança são usualmente conduzidas conforme o tratamento efetivamente recebido, refletindo a exposição real.

População do estudo

Conjunto de indivíduos definido pelos critérios de inclusão e exclusão de um ensaio clínico, selecionado para responder aos objetivos científicos do protocolo. Sua composição influencia diretamente a validade interna, a segurança dos participantes, a precisão das estimativas e a generalização dos resultados para a população-alvo.

Box 19. População do estudo

BOX
19



POPULAÇÃO DO ESTUDO

PERSPECTIVA CLÍNICO-REGULATÓRIA



A definição adequada da população a ser estudada é essencial para gerar evidências válidas, proteger os participantes e sustentar decisões regulatórias sobre o benefício-risco do produto.

1. CONCEITO CENTRAL



A população a ser estudada deve ser selecionada de forma a sustentar os objetivos do estudo e é definida por meio dos critérios de inclusão e exclusão estabelecidos no protocolo.



O grau em que um estudo consegue recrutar a população pretendida impactará diretamente sua capacidade de atingir os objetivos propostos.

2. ESPECTRO DA DEFINIÇÃO DA POPULAÇÃO

DEFINIÇÃO RESTRITA

(População mais homogênea)



- Reduz riscos aos participantes
- Maximiza a sensibilidade para detectar determinado efeito
- Mais comum nas fases iniciais do desenvolvimento clínico, quando há conhecimento limitado sobre a segurança do produto

↔

DEFINIÇÃO AMPLA

(População mais heterogênea)



- Representa mais fielmente as populações diversas para as quais o medicamento se destina
- Mais comum nas fases posteriores do desenvolvimento clínico ou após a aprovação regulatória

3. REPRESENTATIVIDADE E CONHECIMENTO PRÉVIO



Os estudos devem incluir participantes representativos das populações diversas que receberão a intervenção na prática clínica.

O conhecimento disponível sobre características que possam prever desfechos da doença ou efeitos da intervenção pode ser utilizado para refinar adicionalmente a definição da população do estudo.

4. CRITÉRIOS DE INCLUSÃO E EXCLUSÃO: EXEMPLOS

✓ Critérios de inclusão – exemplos

- Idade dentro da faixa definida
- Diagnóstico da condição de interesse
- Estágio/resposta da doença
- Função orgânica adequada
- Capacidade de compreender e assinar o TCLE

✗ Critérios de exclusão – exemplos

- Uso de medicamentos que possam interferir nos desfechos
- Comorbidades não controladas
- História de reações graves à intervenção
- Gravidez ou lactação (quando aplicável)
- Participação recente em outro estudo clínico

5. TAMANHO AMOSTRAL (NÚMERO DE PARTICIPANTES)



O número de participantes deve ser suficientemente grande para fornecer resposta confiável às questões investigadas.

- Geralmente determinado com base no objetivo primário do estudo.
- Se definido por outro critério (ex.: segurança, objetivos secundários), deve ser claramente explicitado e justificado.

Exemplo: estudos voltados à segurança ou a objetivos secundários relevantes podem exigir maior número de participantes do que aquele necessário para responder à questão primária de eficácia.

6. SUBGRUPOS E REPRESENTAÇÃO ADEQUADA



Se os objetivos do estudo incluírem a obtenção de informações sobre determinados subgrupos, devem ser adotadas medidas para assegurar representação adequada desses subgrupos.

Exemplos de subgrupos:

- ✓ Idosos
- ✓ Crianças e adolescentes
- ✓ Diferentes etnias/raças
- ✓ Sexos
- ✓ Comorbidades específicas
- ✓ Insuficiência renal/hepática leve, moderada, grave

7. IMPACTO REGULATÓRIO E CLÍNICO



População bem definida sustenta validade interna e externa do estudo.



Gera evidências robustas para decisões regulatórias sobre benefício-risco.



Protege os participantes, minimizando riscos desnecessários.



Aumenta a probabilidade de generalização dos resultados à prática clínica.



Favorece aceitação dos resultados por agências reguladoras e comunidade científica.

MENSAGEM-CHAVE

A definição equilibrada da população do estudo deve alinhar segurança, ciência e representatividade, sustentando os objetivos do estudo e a tomada de decisões regulatórias.

 **Referências regulatórias:** ICH E6(R3) – Boas Práticas Clínicas | Resolução CNS nº 466/12 e complementares | Guias regulatórios das agências (ANVISA, FDA, EMA, WHO)

Figura 4. Evolução da População do Estudo ao longo do Desenvolvimento Clínico: de Amostras Restritas à Representatividade da População-Alvo



Legenda: Relação entre a fase de desenvolvimento clínico e a definição da população do estudo. Em fases iniciais, os critérios de elegibilidade tendem a ser mais restritivos, priorizando segurança e sensibilidade para detecção de efeitos. Em fases avançadas e pós-registro, a população do estudo tende a ser mais ampla e representativa da população-alvo, favorecendo a generalização externa dos resultados. Fonte: autoria própria.

Poder estatístico

Probabilidade de um estudo detectar uma diferença real entre os grupos, caso essa diferença realmente exista. É influenciado, entre outros fatores, pelo tamanho amostral, incidência do evento, magnitude do efeito esperado e variabilidade dos dados.

Poder condicional

Probabilidade estimada, em um ponto intermediário do estudo, de que o ensaio alcance seu objetivo estatístico ao final, considerando os dados acumulados até aquele momento e as premissas do plano analítico.

Produto de comparação

Produto registrado ou placebo utilizado no grupo-controle de ensaio clínico para permitir a comparação de seus resultados com os do grupo que recebeu a intervenção sob experimentação.

Produto investigacional

Medicamento experimental, placebo, comparador ativo ou qualquer outro produto utilizado no ensaio clínico.

Programa de Desenvolvimento e Inovação Local (PDIL)

Programa estabelecido com a finalidade de promover o desenvolvimento da produção e inovação local voltados aos desafios em saúde, a sustentabilidade e resiliência do Sistema Único de Saúde – SUS, e a ampliação do acesso à saúde, a fim de reduzir a vulnerabilidade produtiva e tecnológica do SUS.

Protocolo de pesquisa

Documento essencial do ensaio clínico que descreve os objetivos, o desenho, a metodologia, as considerações estatísticas, a organização do estudo, o contexto e a fundamentação, entre outros elementos.

Quebra do cegamento

Acesso controlado à informação sobre a intervenção atribuída. Deve ocorrer somente quando justificável, por exemplo por motivo de segurança ou conforme previsto no plano do estudo.

Randomização

Princípio central dos ensaios clínicos pois introduz deliberadamente o elemento do acaso na alocação dos participantes entre os grupos de tratamento. Isso fornece base estatística robusta para comparar tratamentos e ajuda a equilibrar fatores prognósticos conhecidos e desconhecidos entre os grupos. Os principais objetivos da randomização incluem (i) reduzir viés de seleção na inclusão e alocação dos participantes, (ii) promover comparabilidade entre os grupos, (iii) sustentar inferência estatística válida sobre efeito do tratamento e (iv) em combinação com o cegamento, reduzir a previsibilidade da próxima alocação.

A randomização pode ser simples ou em blocos. Esta última frequentemente preferível porque mantém grupos com tamanhos semelhantes, melhora equilíbrio ao longo do recrutamento e útil em estudos multice ntricos e crossover.

Randomização estratificada

Forma de randomização que busca balancear fatores prognósticos importantes entre os grupos, como centro, faixa etária, status sorológico basal ou condição clínica relevante.

Razão das médias geométricas (GMR)

Razão entre médias geométricas de títulos ou concentrações em dois grupos. É métrica central em estudos comparativos de imunogenicidade.

Razão de taxas

Razão entre taxas de incidência, útil quando a análise considera pessoa-tempo de seguimento.

Reação adversa

Qualquer resposta nociva e não intencional a qualquer dose de produto sob investigação ou a nova indicação desse produto. Aqui há suspeita razoável de relação causal com o produto investigacional.

Reação adversa inesperada

Reação adversa de natureza, severidade, especificidade ou desfecho clínico não consistente com as informações disponíveis acerca do produto sob investigação, de acordo com os dados da brochura do pesquisador.

Reatogenicidade

Conjunto de manifestações clínicas esperadas, geralmente de curta duração, associadas à resposta inflamatória imediata à vacinação, como dor local, febre, fadiga e mialgia.

Revisão cega

Verificação e avaliação dos dados durante o período entre a conclusão do estudo (i.e., última observação do último participante) e a quebra do cegamento, com a finalidade de finalizar a análise planejada.

Risco relativo (RR)

Razão entre a probabilidade de ocorrência de um evento em um grupo e a probabilidade desse mesmo evento em outro grupo.

Robustez

Grau em que as conclusões do estudo permanecem estáveis diante de diferentes pressupostos analíticos razoáveis, análises de sensibilidade ou pequenas variações metodológicas.

Seguimento

Período de observação dos participantes após a intervenção, durante o qual são coletados dados de segurança, imunogenicidade, eficácia e outros desfechos definidos no protocolo.

Sigilo de alocação

Procedimento que assegura que a sequência de randomização permaneça desconhecida no momento da inclusão do participante, impedindo previsão ou manipulação da próxima designação. Deve ser distinguido do cegamento.

Sinal de segurança

Um sinal de segurança é uma informação proveniente de uma ou múltiplas fontes que sugere uma associação nova, potencialmente nova ou quantitativamente inesperada entre uma vacina e um evento adverso, justificando investigação adicional. Importante destacar que sinal não significa causalidade confirmada. Trata-se de um alerta científico que precisa ser avaliado por plausibilidade biológica, consistência epidemiológica, força da associação, temporalidade, dose-resposta e reprodutibilidade.

Box 20. Sinal de segurança

Perspectiva clínica-regulatória: Nos programas de desenvolvimento de vacinas, alguns sinais tornaram-se clássicos e didáticos por influenciarem profundamente a farmacovigilância, desenho regulatório e comunicação pública. Abaixo são ilustrados alguns deles:

1. Intussuscepção e vacinas contra rotavírus

Um dos exemplos mais emblemáticos ocorreu com a primeira vacina contra rotavírus, RotaShield, associada a aumento de risco de intussuscepção intestinal após a introdução no mercado, especialmente nos primeiros dias após a dose. O produto foi retirado do mercado em 1999. Esse caso mudou permanentemente o desenvolvimento de vacinas pediátricas. Vacinas subsequentes contra rotavírus, como Rotarix e RotaTeq, exigiram estudos gigantescos pré-registro e farmacovigilância intensiva pós-licença.

2. Crises psicogênicas não epiléticas (PNES) após a vacinação de HPV quadrivalente

Um importante insight clínico de segurança vacinal relacionado à vacinação contra HPV decorre do estudo conduzido em Rio Branco, capital do Acre (Marchetti RL *et al.* Vaccine 2020), que investigou um cluster de eventos neurológicos graves inicialmente atribuídos à vacina. Entre 12 meninas adolescentes (range de idade 11-17 anos) avaliadas com convulsões persistentes após imunização, 10 receberam diagnóstico confirmado de crises psicogênicas não epiléticas (PNES) e 2 apresentavam epilepsia idiopática coincidente, sem evidência causal relacionada à vacina. Após extensa investigação neurológica, psiquiátrica, laboratorial e por vídeo-eletroencefalograma, os autores concluíram que não houve associação biológica entre a vacina HPV e os quadros

clínicos observados. Do ponto de vista regulatório e de farmacovigilância, o estudo reforça o conceito reconhecido pela World Health Organization de *Immunization Stress-Related Responses* (ISRR) — respostas relacionadas ao estresse da imunização, capazes de se manifestar como síncope, tremores, sintomas dissociativos ou crises psicogênicas, especialmente em adolescentes vacinados em ambiente coletivo. Esses eventos podem gerar forte repercussão midiática, reduzir coberturas vacinais e alimentar hesitação vacinal, mesmo na ausência de causalidade biológica. Na verdade estes clusters de ESAVIs reportados acima, foram considerados como preocupantes para o ministério da saúde pois podem ter contribuído para a redução de 75,5% na adesão à vacinação de HPV entre meninas no estado do Acre, passando de um total de 38.738 vacinas aplicadas em 2014 para 9.510 em 2018.

3. Narcolepsia e vacina pandêmica H1N1 AS03-adjuvada

Após campanhas pandêmicas de influenza A(H1N1) em 2009, surgiram sinais de aumento de narcolepsia em crianças e adolescentes em alguns países europeus com Pandemrix. A associação pareceu envolver interação entre predisposição genética, infecção natural e resposta imune desencadeada.

4. Miocardite/pericardite e vacinas COVID-19 de mRNA

Durante campanhas globais de COVID-19, sistemas de vigilância detectaram aumento raro de miocardite e pericardite, especialmente em homens jovens após segunda dose de vacinas de mRNA, como Comirnaty e Spikevax. A maioria dos casos apresentou evolução clínica favorável, mas o sinal levou a atualização de bula, ajustes de intervalo entre doses e monitoramento contínuo.

5. Trombose com trombocitopenia (TTS/VITT) e vacinas adenovirais de COVID-19

Outro sinal importante foi a síndrome de trombose associada à trombocitopenia, observada após vacinas adenovirais como Vaxzevria e Janssen COVID-19 Vaccine. Evento raro, porém potencialmente grave, envolvendo mecanismo imuno-mediado semelhante à HIT.

6. Síndrome de Guillain-Barré e vacinas influenza / COVID-19

A síndrome de Guillain-Barré permanece um evento monitorado classicamente desde a campanha de influenza suína de 1976 nos EUA. Posteriormente, também foi monitorada em alguns programas de vacinas COVID-19 vetoriais. Nem sempre há aumento consistente de risco, mas o evento permanece AESI clássico em vacinologia.

7. Dengue grave em soronegativos e vacina dengue de primeira geração

Um caso paradigmático ocorreu com Dengvaxia, no qual análises posteriores mostraram maior risco de hospitalização e dengue grave principalmente em criança soronegativas na linha de base.

Esse achado modificou completamente indicação regulatória e exigiu triagem sorológica pré-vacinação em vários países. Outra implicação, foi a inclusão de ADE como AESI para vacinas de dengue.

8. Anafilaxia como sinal esperado e continuamente monitorado

Anafilaxia é um exemplo de sinal conhecido e continuamente monitorado em praticamente todos os programas vacinais. Em vacinas COVID-19, o foco inicial incluiu possíveis associações com PEG ou polissorbato.

Sistema Nacional de Ética em Pesquisa com Seres Humanos

Órgão de proteção a participantes compostos pela Inaep (anteriormente CONEP) e a instância de análise ética em pesquisa representada pelos comitês de ética em pesquisa – CEPs. O sistema compreende as normas, as diretrizes e os procedimentos destinados à proteção dos participantes de pesquisa no território nacional, em conformidade com os princípios éticos, legais e científicos aplicáveis.

Soroconversão

Mudança de estado sorológico ou aumento pré-definido do título de anticorpos após vacinação, segundo critério prospectivamente especificado no protocolo.

Soroproteção

Atingimento de um limiar imunológico considerado protetor com base em evidência previamente estabelecida. Nem toda vacina possui limiar de soroproteção validado. O mesmo anticorpo medido por métodos diferentes pode gerar números diferentes. A proteção é contínua e não binária (isto é, acima do limiar não significa que 100% dos indivíduos estarão protegidos e abaixo dele não significa que 0% desenvolverão doença).

Box 21. Soroproteção

BOX
21



SOROPROTEÇÃO PERSPECTIVA CLÍNICO-REGULATÓRIA



Soroproteção é atingida quando o nível de anticorpos específicos alcança ou ultrapassa um limiar (cut-off) associado a maior probabilidade de proteção contra a doença.



Limiares sorológicos de proteção são níveis de anticorpos associados a probabilidade aumentada de proteção clínica.

Esses limiares são derivados de estudos clínicos, observacionais, challenge studies, immunobridging e/ou consenso regulatório. Eles não significam proteção absoluta, mas representam níveis correlacionados com redução significativa do risco de doença clínica.

PRINCIPAIS ANTÍGENOS VACINAIS E LIMIARES DE SOROPROTEÇÃO AMPLAMENTE ACEITOS

ANTÍGENO / DOENÇA	MARCADOR SOROLÓGICO	LIMAR DE SOROPROTEÇÃO (AMPLAMENTE ACEITO)	UNIDADE	FONTE / BASE DE EVIDÊNCIA	OBSERVAÇÕES CLÍNICO-REGULATÓRIAS
 Difteria	Antitoxina diftérica	$\geq 0,01$	UI/mL	Estudos observacionais e consenso da OMS	Níveis $<0,01$ UI/mL associados a maior risco de doença.
 Tétano	Antitoxina tetânica	$\geq 0,01$	UI/mL	Estudos observacionais e consenso da OMS	Proteção provável; níveis $\geq 0,1$ UI/mL associados a proteção de longo prazo.
 Coqueluche (Bordetella pertussis)	Anti-PT (toxina pertussis) IgG	≥ 20	UI/mL	Correlatos baseados em estudos observacionais e de eficácia	Limiar utilizado em estudos clínicos e por reguladores para avaliação de imunogenicidade.
 Sarampo	Anticorpos neutralizantes	≥ 120	mUI/mL	Estudos de eficácia, observacionais e consenso regulatório (OMS, FDA, EMA)	Limiar clássico de 120 mUI/mL. Níveis 120–200 mUI/mL considerados proteção provável.
 Caxumba	Anticorpos neutralizantes	≥ 45	mUI/mL	Estudos de eficácia e consenso regulatório	Valores podem variar levemente conforme o ensaio utilizado.
 Rubéola	Anticorpos neutralizantes	≥ 10	UI/mL	Estudos de eficácia e consenso regulatório	Limiar histórico amplamente aceito por reguladores.
 Hepatite B (HBsAg)	Anti-HBs	≥ 10	mUI/mL	Estudos de proteção e consenso regulatório (OMS, FDA, EMA)	Níveis ≥ 10 mUI/mL associados a proteção de longo prazo na maioria dos imunocompetentes.
 Pneumococo (conjugadas)	IgG específica por sorotipo	$\geq 0,35$	μ g/mL	Correlato aceito pela FDA e consenso regulatório	Limiar aplicado a cada sorotipo individual. Para avaliação global: % de sorotipos com IgG $\geq 0,35$ μ g/mL.
 Haemophilus influenzae tipo b (Hib)	Anti-PRP IgG	$\geq 0,15$	μ g/mL	Estudos de eficácia e consenso regulatório	Níveis $\geq 0,15$ μ g/mL associados a proteção contra doença invasiva.



NOTA IMPORTANTE: Os limiares podem variar conforme o ensaio utilizado, a população estudada e as recomendações da agência reguladora. Sempre consultar o "estabelecido regulatório" vigente para a indicação específica.

Fontes principais: WHO TRS 978 (2013, atualização), FDA Guidance on Vaccine Licensure, EMA Guidelines, posicionamentos de órgãos nacionais.

Tabela 1. Antígenos vacinais e os seus respectivos limiares de soroproteção

Classe	Antígeno / Vacina	Limiar	Observações
Viral	Hepatite B	Anti-HBs ≥ 10 mIU/mL	Correlato clássico
Viral	Raiva	RVNA $\geq 0,5$ IU/mL	Padrão WHO
Viral	Influenza	HI $\geq 1:40$	~50% proteção em adultos
Bacteriano	Hib	Anti-PRP $\geq 0,15 / \geq 1,0$ μ g/mL	Curto / longo prazo
Bacteriano	Pneumococo	IgG $\geq 0,35$ μ g/mL	Conjugadas pediátricas
Bacteriano	Meningococo C	SBA $\geq 1:4$ ou rSBA $\geq 1:8$	Correlato clássico
Toxoide	Tétano	$\geq 0,1$ IU/mL	Alguns usam $\geq 0,01$
Toxoide	Difteria	$\geq 0,1$ IU/mL	Proteção funcional
Viral	Poliomielite	Neutralização $\geq 1:8$	Depende do ensaio
Viral	Rubéola	IgG ≥ 10 IU/mL	Varia por método
Viral	Chikungunya (VLA1553)	μ PRNT50 ≥ 150	Aceito como um desfecho substituto

Legenda: Anti-HBs corresponde à anticorpos contra o antígeno de superfície da hepatite B; mIU/mL = miliunidades internacionais por mililitro; RVNA = *Rabies Virus Neutralizing Antibodies* (anticorpos neutralizantes contra o vírus da raiva); IU/mL = unidades internacionais por mililitro; WHO = World Health Organization.

Organization; HI = *Hemagglutination Inhibition* (ensaio de inibição da hemaglutinação); Anti-PRP = anticorpos contra polirribosilribitol fosfato; µg/mL = microgramas por mililitro; IgG = imunoglobulina G; SBA = *Serum Bactericidal Assay* (ensaio bactericida sérico com complemento humano); rSBA = *Rabbit Serum Bactericidal Assay* (ensaio bactericida sérico com complemento de coelho); µPRNT50 = *micro Plaque Reduction Neutralization Test 50%* (teste microneutralizante com redução de placas em 50%); VLA1553 = vacina atenuada de dose única contra chikungunya desenvolvida pela Valneva.

Fonte: autoria própria.

Suspeita de Reação Adversa Grave Inesperada (*Serious, unexpected adverse reaction -SUSAR*)

É uma reação adversa que reúne simultaneamente as condições de grave, inesperada e com razoável possibilidade de relação causal, ou seja, suspeita com o medicamento experimental e comparador ativo, conforme definições abaixo:

- A) Grave: EAG
- B) Inesperada: uma suspeita de reação adversa a medicamento (SRAM) cuja natureza ou severidade não é consistente com as informações disponíveis para o produto sob investigação, na brochura do investigador (BI), Resumo das Informações de Segurança (RSI) ou bula. A reação pode não estar listada na BI, RSI ou bula ou não estar listada na especificidade ou severidade que foi observada. A classificação de inesperada se dá a partir da perspectiva de observações anteriores, não com base no que pode ser antecipado das propriedades farmacológicas de um produto medicinal;
- C) Suspeita: possibilidade razoável de que o medicamento experimental e comparador ativo tenha causado a reação adversa

Box 22. SUSAR

**BOX
22**



SUSAR

PERSPECTIVA CLÍNICO-REGULATÓRIA



SUSAR (Suspected Unexpected Serious Adverse Reaction)
é qualquer reação adversa grave, inesperada, cuja relação causal com o produto em investigação seja possível, provável ou definida.



Para fins de submissão regulatória, a notificação de SUSARs ocorridas em ensaios clínicos realizados em território brasileiro é **compulsória** e deve ser realizada pelo patrocinador. O patrocinador deve garantir que todas as informações relevantes sobre os SUSARs sejam documentadas e notificadas à Anvisa, conforme prazos e condições estabelecidos abaixo.

1. TIPOS DE SUSAR E EXIGÊNCIA DE NOTIFICAÇÃO



SUSAR FATAL OU QUE AMEAÇA A VIDA (Fatal ou Life-threatening)

Eventos adversos graves inesperados que resultem em óbito ou que, no momento do evento, o paciente esteja em risco imediato de morte.



OUTROS SUSARs GRAVES INESPERADOS

Eventos adversos graves inesperados, cuja causalidade com o produto sob investigação seja possível, provável ou definida, mas que não sejam fatais nem ameacem a vida.

DEFINIÇÕES IMPORTANTES

- **Grave:** resulta em morte, ameaça à vida, hospitalização ou prolongamento de hospitalização, incapacidade significativa ou persistente, anomalia congênita ou defeito de nascença.
- **Inesperado:** não está relacionado com a natureza, gravidade ou frequência conhecidas do produto em investigação.

2. PRAZOS DE NOTIFICAÇÃO À ANVISA

FATAIS OU QUE AMEAÇEM A VIDA



7
dias

Notificação inicial obrigatória em até **7 (sete) dias corridos** a contar da data de conhecimento do caso pelo patrocinador.



8
dias

Informações complementares sobre o acompanhamento do evento devem ser incluídas no formulário em até **8 (oito) dias corridos** a contar da data de notificação.

OUTROS SUSARs GRAVES INESPERADOS



15
dias

Notificação inicial obrigatória em até **15 (quinze) dias corridos** a contar da data de conhecimento do caso pelo patrocinador.

3. PRINCIPAIS ASPECTOS



As notificações devem ser realizadas à Anvisa exclusivamente por meio de formulário eletrônico disponível no sistema oficial.



As informações devem ser completas, precisas e baseadas nos dados disponíveis no momento da notificação.



O patrocinador é o responsável legal pela notificação, independentemente de o estudo ter sido conduzido por CROs ou instituições.



Manter documentação adequada de todos os SUSARs e das comunicações realizadas com a Anvisa.



Consultar regulamentos atualizados e manuais da Anvisa para eventuais mudanças de prazos, procedimentos e sistemas.



LEMBRE-SE

- ✓ Notificar no prazo é uma obrigação regulatória e ética.
- ✓ Atrasos na notificação podem configurar não conformidade grave.



OBJETIVO DA NOTIFICAÇÃO

Assegurar a proteção dos participantes da pesquisa e permitir que a Anvisa avalie o risco-benefício do produto em investigação em tempo oportuno.



REFERÊNCIA REGULATÓRIA: Resolução da Diretoria Colegiada – RDC nº 9/2015 (Anvisa) e alterações posteriores.
Manual de Ensaio Clínico da Anvisa – Guia para Notificação de Eventos Adversos Graves em Ensaios Clínicos (atualizado).



Veja também: [ANEXO 5](#).

Taxa de eventos

Frequência com que determinado desfecho clínico ocorre em uma população durante o período de observação do estudo.

Tempo até o evento

Variável que mede o intervalo entre um marco inicial definido e a ocorrência do desfecho de interesse. Muito utilizada em análises de sobrevivência.

Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE)

Documento no qual é explicitado o consentimento livre e esclarecido do participante da pesquisa, ou do seu responsável legal, de forma escrita, com todas as informações necessárias, em linguagem clara e objetiva, de fácil entendimento, para o completo esclarecimento sobre a pesquisa da qual se propõe participar.

Box 23. Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE)

BOX 23

**TCLE**
PERSPECTIVA CLÍNICO-REGULATÓRIA

 O TCLE (Termo de Consentimento Livre e Esclarecido) é um documento ético e legal que garante ao participante de pesquisa informações claras para uma decisão livre, consciente e voluntária sobre sua participação no estudo.

 O TCLE deve ser conciso e de fácil compreensão por um indivíduo leigo. Não é desejável que o documento seja longo, com procedimentos excessivamente detalhados e com construções gramaticais complexas. Diversas pendências são geradas por causa da utilização de termos técnicos inacessíveis a um leigo ou traduções inapropriadas de termos e expressões de outra língua para o Português.

PENDÊNCIAS MAIS FREQUENTEMENTE RELACIONADAS À REDAÇÃO DO TCLE

1 Utilizar linguagem inacessível



✗ Exemplo inadequado
"O participante será submetido a procedimentos invasivos periódicos para coleta de material biológico para análises laboratoriais."

✓ Exemplo adequado
"Você fará exames de sangue em algumas visitas do estudo."

2 Realizar tradução de forma inapropriada



✗ Exemplo inadequado
"Você pode retirar o seu consentimento a qualquer momento sem **penalidade** ou perda de benefícios aos quais tem direito."

✓ Exemplo adequado
"Você pode desistir de participar do estudo a qualquer momento, sem prejuízo no seu atendimento."

3 Redigir o TCLE no formato de declaração



✗ Exemplo inadequado
"Declaro que fui informado sobre os objetivos, riscos e benefícios do estudo e concordo em participar."

✓ Exemplo adequado
"Convidamos você a participar deste estudo. Este documento explica tudo sobre a pesquisa para que você decida se quer participar ou não."

4 Empregar o termo "sujeito de pesquisa" ao invés de "participante de pesquisa"



✗ Exemplo inadequado
"O **sujeito de pesquisa** deverá comparecer às visitas agendadas."

✓ Exemplo adequado
"O participante de pesquisa deverá comparecer às visitas agendadas."

5 Adotar título inadequado no documento TCLE



✗ Exemplo inadequado

- Termo de Consentimento
- Consentimento Informado
- Declaração de Consentimento

✓ Exemplo adequado
"Termo de Consentimento Livre e Esclarecido"

**EM SUMA**
O TCLE deve ser um documento conciso, com linguagem fácil, redigido no formato de convite. Deve-se rever cuidadosamente o TCLE em busca de termos técnicos e inapropriados empregados ou traduzidos. Termos de consentimento longos e excessivamente detalhados não são desejáveis.

**BOAS PRÁTICAS NA ELABORAÇÃO DO TCLE**

- Use frases curtas e palavras do cotidiano.
- Explique riscos e benefícios de forma clara e equilibrada.
- Informe direitos do participante (recusar, desistir, sigilo, assistência, indenização).
- Garanta que o participante compreenda e tenha tempo para decidir.
- Entregue uma via assinada ao participante.

**BASE ÉTICA E LEGAL**
Resolução CNS nº 466/12 e complementar nº 510/16, ICH-GCP, Declaração de Helsinque e normas regulatórias aplicáveis.

**LEMBRE-SE:**
O TCLE não é apenas um formulário. É um instrumento de respeito, informação e autonomia do participante.

Título médio geométrico (GMT)

Média geométrica dos títulos de anticorpos em um grupo, amplamente utilizada em estudos de imunogenicidade por acomodar distribuições assimétricas de títulos.

Tolerabilidade

Grau em que os efeitos adversos ou desconfortos associados ao produto são considerados aceitáveis pelos participantes e clinicamente manejáveis dentro do contexto do estudo.

Uso Emergencial (EUA)

Autorização regulatória excepcional para uso de produto em contexto emergencial de saúde pública, sob critérios específicos.

Validação Analítica

Demonstração documentada de que um método laboratorial mede adequadamente o parâmetro proposto com precisão, exatidão e reprodutibilidade.

Validade externa

Grau em que os resultados de um estudo podem ser generalizados para outras populações, contextos clínicos ou cenários de uso.

Validade interna

Grau em que os resultados observados em um estudo podem ser atribuídos com confiança à intervenção investigada, e não a vieses, confundimento ou erros sistemáticos.

Variável de interesse

Qualquer medida coletada no estudo utilizada para caracterizar participantes, avaliar desfechos, explorar biomarcadores ou sustentar análises estatísticas.

Via de submissão prioritária

Mecanismo regulatório acelerado aplicável a produtos estratégicos, inovadores ou relevantes para saúde pública, conforme normativos vigentes.

Box 24. Petições de registro prioritárias segundo à Anvisa

**BOX
24**

PETIÇÕES DE REGISTRO PRIORITÁRIAS DE MEDICAMENTOS SEGUNDO À ANVISA PERSPECTIVA CLÍNICO-REGULATÓRIA



RACIONAL REGULATÓRIO

A via prioritária de registro da Anvisa acelera a análise de medicamentos estratégicos para a saúde pública, inovação nacional e ampliação do acesso, sem redução de exigências técnicas, de qualidade, segurança ou eficácia.

Art. 3º Serão classificadas como prioritárias as petições de registro de medicamentos enquadrados em um ou mais dos seguintes critérios:

I Medicamento utilizado para doença negligenciada, emergente ou reemergente, emergências em saúde pública ou condições sérias debilitantes, nas situações em que não houver alternativa terapêutica disponível ou quando apresentar uma melhora significativa de segurança, eficácia ou adesão ao tratamento.	II Medicamento novo, nova forma farmacêutica, nova indicação terapêutica ou nova concentração destinados à população pediátrica quando não houver alternativa terapêutica disponível para esta população.	III Medicamento sintético ou semissintético com todas as etapas de produção realizadas no país, desde a introdução do(s) material(is) de partida.
IV Medicamento biológico cuja produção envolva todas as etapas de fabricação realizadas no território nacional, desde a internalização do banco de células mestre, da semente viral mestre ou da obtenção do(s) material(is) de partida, conforme aplicável ao tipo de produto a ser registrado.	V Medicamento novo fabricado no País com pesquisa, desenvolvimento e todas as etapas de fabricação realizadas no país.	VI A primeira petição de medicamento genérico para cada insumo farmacêutico ativo ou associação, concentração e forma farmacêutica, de grupo econômico distinto ao medicamento de referência.
VII A segunda e a terceira petição de medicamento genérico para cada insumo farmacêutico ativo ou associação, concentração e forma farmacêutica, de grupo econômico distinto ao medicamento de referência, se o medicamento for fabricado no País ao menos desde a introdução do IFA até a obtenção do produto a granel.	VIII A primeira petição de medicamento biossimilar inédito.	IX Medicamento que seja objeto de Parceria de Desenvolvimento Produtivo (PDP) ou de Programa de Desenvolvimento e Inovação Local (PDIL), mediante a submissão inicial completa de todos os documentos e estudos previstos na regulamentação vigente.



INSIGHT CLÍNICO-REGULATÓRIO

A priorização não elimina exigências técnicas, tampouco reduz padrões de qualidade, segurança ou eficácia. Ela reorganiza recursos regulatórios para analisar primeiro aquilo que possui maior impacto potencial.



VALOR ESTRATÉGICO PARA O PAÍS

- Resposta mais rápida a crises sanitárias
- Fortalecimento do Complexo Econômico-Industrial da Saúde
- Expansão do acesso a medicamento críticos
- Estímulo à inovação local e à soberania sanitária



MENSAGEM-CHAVE

Registro prioritário não significa flexibilização científica; significa acelerar o que é estratégico para a saúde pública.

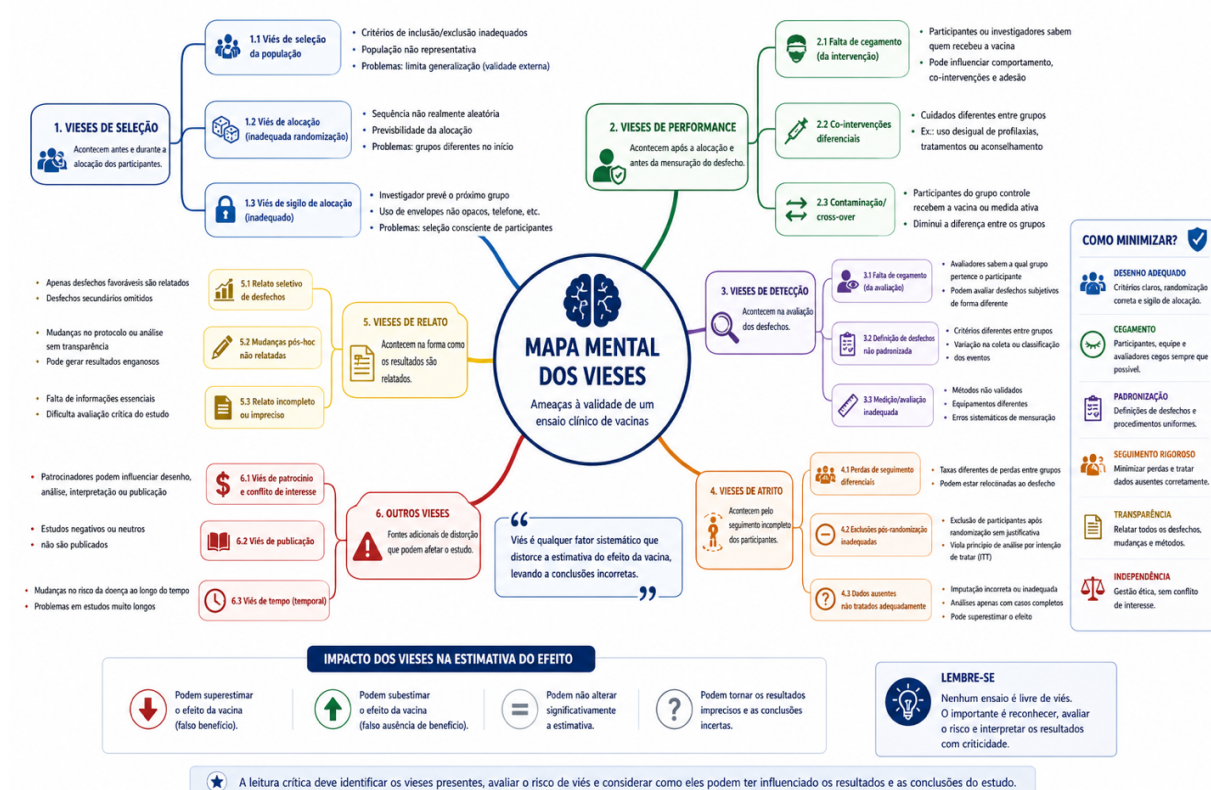


Base normativa: Resolução da Diretoria Colegiada (RDC) nº 204, de 16 de dezembro de 2017, e alterações posteriores.

Viés

Erro sistemático introduzido no desenho, condução, análise, interpretação ou reporte de um estudo clínico, que leva a uma estimativa distorcida do efeito real da intervenção/tratamento. Diferente do erro aleatório, o viés não desaparece aumentando o tamanho da amostra. Ele compromete a validade interna do estudo e pode levar a conclusões incorretas sobre a eficácia ou segurança.

Figura 5. Mapa mental dos vieses em ensaios clínicos de vacinas



Fonte: autoria própria.

Vigilância ativa

Estratégia em que o estudo busca sistematicamente casos e eventos por contatos programados, visitas, busca laboratorial ou algoritmos padronizados .

Vigilância passiva

Estratégia baseada na notificação espontânea ou na apresentação habitual do participante ao sistema de saúde, com menor proatividade de busca.

Violação do protocolo de pesquisa

Desvio do protocolo que pode comprometer a qualidade dos dados, a integridade da pesquisa ou a segurança ou os direitos dos participantes da pesquisa.

4. Referências bibliográficas comentadas

4.1. Diretrizes ICH – núcleo metodológico e regulatório

1. International Council for Harmonisation ICH E6(R3): Guideline for good clinical practice. Geneva: ICH; 2025.
Por que importa: principal referência global para condução ética, qualidade operacional, monitoramento baseado em risco, proteção do participante e integridade dos dados.
2. International Council for Harmonisation ICH E8(R1): General considerations for clinical studies. Geneva: ICH; 2021.
Por que importa: orienta como desenhar estudos “fit for purpose”, centrados na pergunta científica e em fatores críticos à qualidade.
3. International Council for Harmonisation ICH E1: The extent of population exposure to assess clinical safety for drugs intended for long-term treatment of non-life-threatening conditions. Geneva: ICH; 1994.
Por que importa: define recomendações sobre o número de pacientes e a duração da exposição necessária para avaliar a segurança clínica de medicamentos destinados ao tratamento crônico de longo prazo (doenças não fatais).
4. International Council for Harmonisation ICH E9: Statistical principles for clinical trials. Geneva: ICH; 1998.
Por que importa: base para randomização, hipóteses, tamanho amostral, multiplicidade, intervalos de confiança e interpretação estatística.
5. International Council for Harmonisation ICH E9(R1): Addendum on estimands and sensitivity analysis in clinical trials. Geneva: ICH; 2019.
Por que importa: essencial para estudos modernos; esclarece qual efeito do tratamento realmente está sendo estimado e como lidar com eventos interocorrentes.
6. International Council for Harmonisation ICH E10: Choice of control group and related issues in clinical trials. Geneva: ICH; 2000.
Por que importa: referência central para decidir entre placebo, comparador ativo, braço histórico e estudos de não inferioridade.
7. International Council for Harmonisation ICH E3: Structure and content of clinical study reports. Geneva: ICH; 1995.
Por que importa: padrão ouro para elaboração de Clinical Study Reports (CSR) submetidos às agências regulatórias.
8. International Council for Harmonisation ICH E11(R1): Clinical investigation of medicinal products in the pediatric population. Geneva: ICH; 2017.
Por que importa: crucial para vacinas pediátricas, escalonamento etário e ética em pesquisa com crianças.
9. International Council for Harmonisation ICH E2A: Clinical safety data management: definitions and standards for expedited reporting. Geneva: ICH; 1994.
Por que importa: base regulatória para SAE, SUSAR e notificação rápida de eventos graves.
10. International Council for Harmonisation ICH E2E: Pharmacovigilance planning. Geneva: ICH; 2004.

Por que importa: orienta planejamento de segurança pós-registro e gerenciamento proativo de riscos.

11. International Council for Harmonisation ICH Q5E: Comparability of biotechnological/biological products subject to changes in their manufacturing process. Geneva: ICH; 2004.
Por que importa: indispensável para vacinas biológicas; base para comparabilidade pós-mudança fabril e consistência entre lotes.

4.2.CONSORT

12. CONSORT Group Hopewell S, Chan AW, Collins GS, et al. CONSORT 2025 statement: updated guideline for reporting randomized trials. BMJ. 2025;389:e081123.
Por que importa: principal checklist para redigir artigos de ensaios clínicos randomizados com transparência e completude.

4.3.Brasil – ambiente regulatório nacional

13. Brasil. Lei n 14.874, de 28 de maio de 2024. Dispõe sobre a pesquisa com seres humanos e institui o Sistema Nacional de Ética em Pesquisa com seres Humanos. Brasília, DF: Presidência da República, 2024. Por que importa: Institui o Sistema Nacional de Ética em Pesquisa com Seres Humanos.
14. Brasil. Ministerio da Saúde. Portaria GM/MS n 2.261, de 8 de dezembro de 2023. Por que importa: Estabelece a Matriz de Desafios Produtivos e Tecnológicos em Saúde.
15. Brasil. Ministério da Saúde. Decreto N 11.464, de 3 de Abril de 2023. Por que importa: Dispõe sobre o Grupo Executivo do Complexo Econômico-Industrial da Saúde.
16. Brasil. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução da Diretoria Colegiada – RDC N 9, de 20 de Fevereiro de 2015. Por que importa: Define os procedimentos e requisitos para realização de ensaios clínicos com medicamentos, incluindo a submissão do DDCM a ser aprovado pela Anvisa.
17. Brasil. Ministerio da Saúde. Conselho Nacional de Saúde. Resolução n 466, de 12 de dezembro de 2012. Por que importa: Aporva diretrizes e normas regulamentadoras de pesquisas envolvendo seres humanos. Foi posteriormente atualizada pela Lei n 14.874, de 28 de maio de 2024.
18. Manual para notificação de suspeitas de reações adversas grave e inesperadas (SUSARs) e monitoramento de segurança em ensaios clínicos. Anvisa. 2ª Edição. 2025. Por que importa: Orienta o patrocinador de ensaios clínicos ou ORPC delegada sobre como realizar o monitoramento de segurança e notificar as SUSARs à Anvisa, sem prejuízo das determinações existentes nos dispositivos legais vigentes.
19. Anvisa. Manual para submissão e Modificações, Emendas, Suspensões e Cancelamentos. Brasília. Anvisa. 5ª Edição 2021. Por que importa: Orienta os profissionais da área com

informações de como aplicar a resolução RDC/Anvisa n 09 de 20 de fevereiro de 2015, contribuindo para o desenvolvimento de ações seguras, além de disponibilizar informações relevantes e atualizadas que podem melhor ser esclarecidas por meio do instrumento manual.

20. Brasil. Anvisa. Resolução N 204, de 27 de Dezembro de 2017. Por que importa: Dispõe sobre o enquadramento na categoria prioritária, de petições de registro, pós-registro e anuência prévia em pesquisa clínica de medicamentos.
21. Brasil. Anvisa. Resolução N 1.001, de 11 de Dezembro de 2025. Por que importa: Atualiza e revê as normas previas de priorização de registros (RDC n 204/2017), e dispõe sobre o enquadramento prioritário de petições de registro primárias, pós registro, anuência previa em ensaio clínicos e certificação de BPF de medicamentos e insumos farmacêuticos ativos.

4.4.Segurança vacinal e aplicações praticas

22. World Health Organization. Causality assessment of an adverse event following immunization (AEFI): user manual for the revised WHO classification. 2nd edition. Geneva: WHO; 2019. Available from: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/340802>

Por que importa:

Este documento da OMS representa uma das principais referências internacionais para avaliação padronizada de causalidade em eventos adversos pós-vacinação. Seu framework sistemático auxilia investigadores, patrocinadores, programas nacionais de imunização e autoridades regulatórias a distinguir associação temporal de relação causal verdadeira, reduzindo interpretações equivocadas e fortalecendo a consistência das avaliações de segurança vacinal. O guia tornou-se particularmente relevante em cenários de vacinação em massa e monitoramento de eventos raros após imunização.

23. Bonhoeffer J, Kohl K, Chen R, Duclos P, Heijbel H, Heininger U, Jefferson T, Loupi E, The Brighton Collaboration. *The Brighton Collaboration: addressing the need for standardized case definitions of adverse events following immunization (AEFI)*. Vaccine. 2002;21(3-4):298-302. doi:10.1016/S0264-410X(02)00449-8.

Por que importa:

As definições padronizadas desenvolvidas pela Brighton Collaboration transformaram-se em referência global para classificação de eventos adversos após imunização. Ao estabelecer critérios diagnósticos harmonizados e níveis de certeza diagnóstica, a iniciativa aumentou a comparabilidade entre estudos clínicos, sistemas de farmacovigilância e avaliações regulatórias internacionais. Essas definições são amplamente utilizadas por FDA, EMA, OMS, Anvisa e fabricantes de vacinas em estudos clínicos e vigilância pós-registro.

24. Marchetti RL, Gallucci-Neto J, Kurcgant D, et al. Immunization stress-related responses presenting as psychogenic non-epileptic seizures following HPV vaccination in Rio Branco, Brazil. *Vaccine*. 2020;38(43):[6714-6720](#).

Por que importa:

Este estudo tornou-se uma importante referência sobre respostas relacionadas ao estresse associado à imunização (ISRR) e sua relevância para programas de vacinação. Ao demonstrar que episódios inicialmente interpretados como possíveis eventos neurológicos graves após vacinação contra HPV correspondiam, na realidade, a manifestações psicogênicas não epiléticas relacionadas ao contexto emocional da vacinação, o trabalho reforçou a importância da avaliação clínica adequada, comunicação de risco e investigação criteriosa de sinais de segurança. O estudo também ilustra como interpretações precipitadas podem impactar negativamente a confiança pública em vacinas.

4.5. Correlato de Proteção e desfecho substituto

25. Yoon IK, Alera MT, Lago CB et al. High rate of subclinical chikungunya virus infection and association of neutralizing antibody with protection in a prospective cohort in the Philippines. *PLoS Negl Trop Dis* 2015 ; 9: e0003764.

Por que importa:

Este estudo forneceu uma das evidências humanas mais relevantes associando anticorpos neutralizantes à proteção clínica contra chikungunya. Ao demonstrar que indivíduos com títulos neutralizantes detectáveis apresentaram proteção contra doença sintomática, o trabalho fortaleceu a plausibilidade biológica de correlatos sorológicos de proteção para CHIKV. Esses achados tornaram-se particularmente importantes para o desenvolvimento regulatório de vacinas em um cenário no qual estudos clássicos de eficácia são operacionalmente difíceis devido à natureza imprevisível dos surtos de chikungunya.

26. Roques P, Fritzer A, Dereuddre Bosquet N et al. Effectiveness of chikv vaccine vla1553 demonstrated by passive transfer of human sera . *JCI Insight* 2022; 7:e160173.

Por que importa:

Este estudo constituiu uma evidência translacional crítica para o estabelecimento do desfecho substituto utilizado na aprovação da vacina VLA1553/IXCHIQ®. Ao demonstrar que a transferência passiva de soro humano vacinado foi capaz de proteger primatas não humanos contra viremia e febre após desafio com CHIKV selvagem, o trabalho forneceu forte suporte mecanístico para o papel protetor dos anticorpos neutralizantes. Reguladoramente, o estudo ajudou a sustentar a aceitação do título $\mu\text{PRNT}_{50} \geq 150$ como marcador substituto de proteção pela FDA e EMA.

27. Chen LH, Fritzer A, Hochreiter R, Dubischar K, Meyer S. From bench to clinic: the development of VLA1553/IXCHIQ, a live-attenuated chikungunya vaccine. *J Travel Med.* 2024 Oct 19;31(7):taae123. doi: 10.1093/jtm/taae123. PMID: 39255380; PMCID: PMC11497415.

Por que importa: Este artigo sintetiza de forma integrada a trajetória translacional da vacina VLA1553/IXCHIQ®, desde os fundamentos pré-clínicos até sua aprovação regulatória internacional. A publicação ilustra como estratégias contemporâneas de desenvolvimento vacinal — incluindo imunobridging, desfechos substitutos e integração de múltiplas linhas de evidência — podem viabilizar aprovação regulatória mesmo na ausência de estudos clássicos de eficácia clínica de fase 3. O trabalho representa um excelente modelo contemporâneo de desenvolvimento racional de vacinas frente a doenças emergentes e surtos epidemiologicamente imprevisíveis.

5. ANEXOS

ANEXO 1 – Agrupamento dos conceitos do glossário

Tabela 1. Agrupamento dos conceitos do glossário em 5 blocos temáticos para facilitar a navegação didática do material e a consulta rápida dos principais conceitos

Bloco temático	Conceitos agrupados
1. Conceitos metodológicos centrais	• Adjudicação de desfechos • Alocação • Blinding / mascaramento / cegamento • Boas Práticas Clínicas (BPCs) • Braço de tratamento • Centro de pesquisa • Comitê Independente de Monitoramento de Dados (DMC/IDMC/DSMB) • Comitê independente de adjudicação de eventos • Comparador ativo • Condução baseada em risco • Consentimento livre e esclarecido • Desvio / violação importante de protocolo • Duplo-cego • Emenda • Ensaio clínico controlado • Ensaio clínico orientado por eventos • Ensaio multicêntrico • Ensaio de superioridade • Monitoramento / monitoria • Participante da pesquisa • Patrocinador • Placebo • Plano de análise estatística • Produto de comparação • Produto investigacional • Protocolo de pesquisa • Quebra do cegamento • Randomização • Randomização estratificada • Sigilo de alocação • TCLE • Vigilância ativa • Vigilância passiva • Violação do protocolo de pesquisa

2. Populações analíticas e inferência estatística	• Análise de futilidade • Análise de sensibilidade • Análise interina • Análise per-protocol (PP) • Análise por intenção de tratar modificada (mITT) • Full Analysis Set (FAS) • Análise sequencial • Bioestatística clínica • Censura • Confundimento • Descontinuação / perda de seguimento / dropout • Erro tipo I (alfa) • Erro tipo II (beta) • Estimador • Estimand • Estimativa pontual • Efeito do tratamento • Evento interocorrente • Hazard ratio • Hipótese alternativa • Hipótese nula • Intenção de tratar (ITT) • Intervalo de confiança • Margem de não inferioridade • Métodos frequentistas • Missing data / dados ausentes • Multiplicidade • População de análise • População de imunogenicidade • População de reatogenicidade • População de segurança • Poder estatístico • Poder condicional • Razão de taxas • Risco relativo (RR) • Taxa de eventos • Tempo até o evento
3. Desfechos de eficácia e imunogenicidade	• Consistência entre lotes • Correlato de proteção (CoP) • Definição de caso • Desfecho clínico • Desfecho composto • Desfecho de imunogenicidade • Desfecho de segurança • Desfecho exploratório

	• Desfecho primário • Desfecho secundário • Desfecho substituto (surrogate endpoint) • Eficácia vacinal • Efetividade vacinal • Generalização • Immunobridging • Razão das médias geométricas (GMR) • Soroconversão • Soroproteção • Título médio geométrico (GMT) • Variável de interesse
4. Segurança	• Análise de segurança • Atribuição causal • Evento adverso • Evento adverso de interesse especial (AESI) • Evento adverso grave • Evento adverso não solicitado • Evento adverso solicitado • Evento sistêmico • Evento local • MedDRA (Medical Dictionary for Regulatory Activities) • Reação adversa • Reação adversa inesperada • Reatogenicidade • Sinal de segurança • Suspeita de Reação Adversa Grave Inesperada (SUSAR) • Tolerabilidade
5. Fundamentos da interpretação crítica	• Análise de sensibilidade • Confundimento • Efeito do tratamento • Generalização • Intervalo de confiança • Precisão • Robustez • Validade externa • Validade interna • Viés

Nota de uso: o agrupamento é temático e didático. Alguns conceitos podem dialogar com mais de um bloco; nestes casos, foram alocados no bloco em que sua utilidade pedagógica tende a ser maior.

ANEXO 2 – CLASSIFICAÇÃO DOS EVENTOS ADVERSOS

Um Evento Adverso (EA) é qualquer sinal desfavorável e não intencional (incluindo um achado laboratorial anormal), sintoma ou doença temporalmente associados ao uso de um tratamento ou procedimento médico, que pode ou não ser considerado relacionado ao tratamento ou procedimento médico. Um EA é um termo que representa de forma única um evento específico utilizado para documentação médica e análises científicas. Após o conhecimento da ocorrência de um evento adverso, o investigador deve classificá-lo quanto aos seguintes parâmetros:

1. Quanto à intensidade

A intensidade refere-se ao impacto clínico do evento na vida do participante. Durante a narrativa do caso, os EAs são listados, acompanhados pela descrição de intensidade. O termo "severe" será traduzido para o português como "severo" e usado para descrever a intensidade (severity/severidade) de um evento específico (como em infarto do miocárdio leve, moderado ou severo) - o evento em si, no entanto, pode ter significância médica relativamente menor (como dor de cabeça severa). Isso não é o mesmo que "serious", traduzido para o português como "grave" que é baseado no desfecho do paciente/evento ou critérios de ação geralmente associados a eventos que representam uma ameaça à vida ou às funções do paciente. A gravidade (seriousness) serve como um guia para definir obrigações regulatórias de reporte/notificação.

Dentre os critérios que podem ser usados para a classificação de intensidade, mas não se limitando a este exemplo, está o CTCAE (Common Terminology Criteria for Adverse Events), principalmente utilizado em estudos clínicos desenhados para avaliação de antineoplásicos, que subdivide em uma escala de classificação que varia entre 1 a 5:

Grau 1: Leve; assintomático ou sintomas leves; apenas observações clínicas ou diagnósticas; intervenção não indicada.

Grau 2: Moderado; intervenção mínima, local ou não invasiva indicada; limita atividades instrumentais de vida diária apropriadas para a idade [ADL instrumentais - Activities of Daily Living (ADL)].

Grau 3: Sério/severo ou medicamente significativo, mas não imediatamente fatal; hospitalização ou prolongamento da hospitalização indicado; incapacitante; limita atividades de autocuidado (ADL de autocuidado).

Grau 4: Consequências com risco de vida; intervenção urgente indicada.

Grau 5: Morte relacionada ao EA.

2. Quanto à gravidade

Para fins regulatórios, considera-se a tradução do termo em inglês “serious” como “grave”, o qual expressa reação adversa grave e evento adverso grave. Um Evento Adverso Grave é considerado qualquer ocorrência médica adversa com produto sob investigação, ocorrendo em qualquer dose e que resulte em qualquer um dos seguintes desfechos:

- a) óbito;
- b) risco de morte;
- c) incapacidade/invalidade persistente ou significativa;
- d) exige internação hospitalar ou prolonga internação;
- e) anomalia congênita ou defeito de nascimento;
- f) evento clinicamente significativo.

O termo "risco de morte" na definição de evento adverso grave refere-se a um evento no qual o paciente esteve em risco de morte no momento em que ocorreu. Não se aplica a eventos que, hipoteticamente, poderiam ter causado a morte caso tivessem sido mais graves. O julgamento médico e científico deve ser levado em conta para decidir se o relato imediato é apropriado para eventos médicos importantes ou clinicamente significativos, como por exemplo, eventos que podem não ser imediatamente fatais ou resultar em morte ou hospitalização, mas podem colocar o paciente em risco ou podem exigir intervenção para evitar um evento adverso grave. Assim, estes eventos devem ser geralmente considerados graves.

3. Quanto à causalidade

Para avaliação da relação causal, podem ser utilizados documentos internacionalmente reconhecidos por AREEs equivalentes, conforme IN nº 338/2024 ou suas atualizações. Contudo, o método ou classificação utilizado deve estar descrito no protocolo do ensaio clínico. Ressalta-se que a existência de um racional para a avaliação da causalidade é importante para padronizar parâmetros que permitam imparcialidade, reprodutibilidade, bem como parametrização das avaliações entre todos os investigadores do ensaio clínico. Investigadores e Patrocinadores devem trabalhar em conjunto para definição da causalidade do evento adverso. Ao avaliar a causalidade, pode-se considerar diversos fatores para decidir se existe uma “possibilidade razoável” de um EA ter sido causado pelo medicamento experimental, tais como:

- Período de Exposição ao medicamento suspeito/temporalidade: avaliar se o participante recebeu o medicamento suspeito e se há relação temporal razoável com a administração do medicamento suspeito;

- Consistência com perfil de medicamento conhecido/mecanismo de ação: entender se o EA foi consistente com o conhecimento prévio do medicamento suspeito (farmacologia, toxicologia e outros estudos não clínicos) ou medicamentos da mesma classe farmacológica.
- Dados disponíveis acerca da suspensão e reexposição do medicamento (rechallenge/dechallenge): avaliar se o EA foi resolvido ou se houve melhora do participante com a suspensão do medicamento ou resolução do EA .
- Causas alternativas: verificar se o EA não pode ser razoavelmente explicado por outra etiologia, doença subjacente/co-morbididades, outros medicamentos ou fatores ambientais.
- Testes laboratoriais: caso tenha sido feita uma investigação laboratorial específica, avaliar se há confirmação da relação causal.

4. Quanto ao caráter ‘esperado’ ou ‘inesperado’

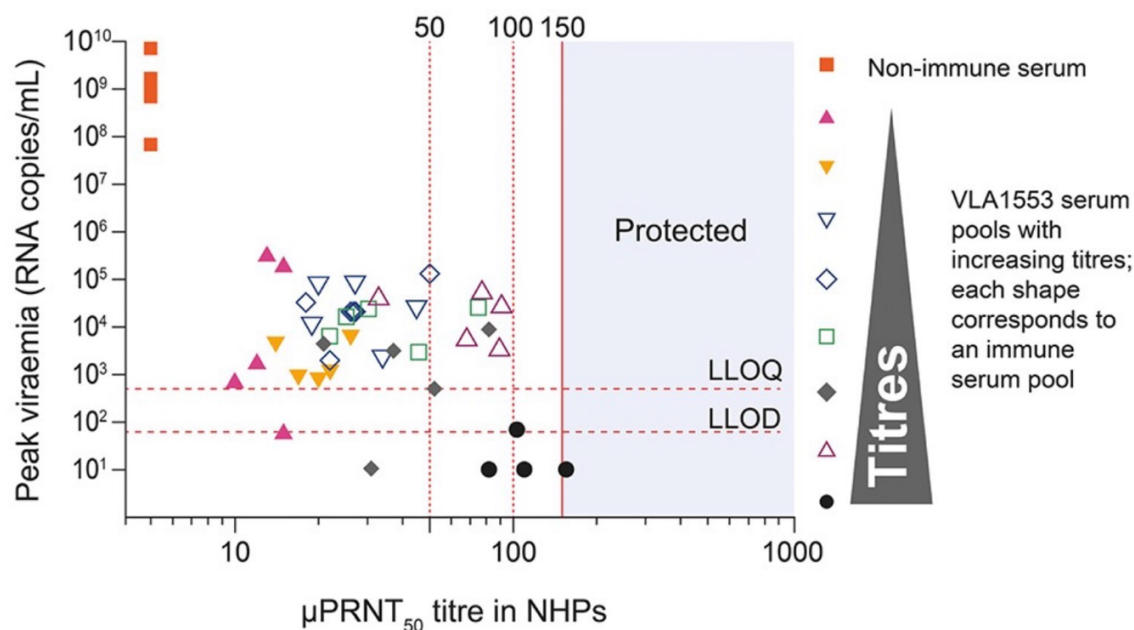
Entende-se que uma reação adversa é inesperada quando a natureza ou severidade desta não é consistente com a Informação de Segurança de Referência (RSI), contida na Brochura do Investigador ou documento equivalente que contém as informações do medicamento. Desta forma, uma reação adversa esperada pode ser entendida como conhecida e associada com o tratamento/medicamento a que o participante foi exposto e que faz parte da Brochura do Investigador ou de outro documento equivalente, como por exemplo a bula, no caso de medicamentos já registrados.

ANEXO 3 – Casos de uso para dados de correlatos de proteção no estabelecimento da efetividade vacinal

Tabela 1: Casos de uso para dados de correlatos de proteção no estabelecimento da efetividade vacinal

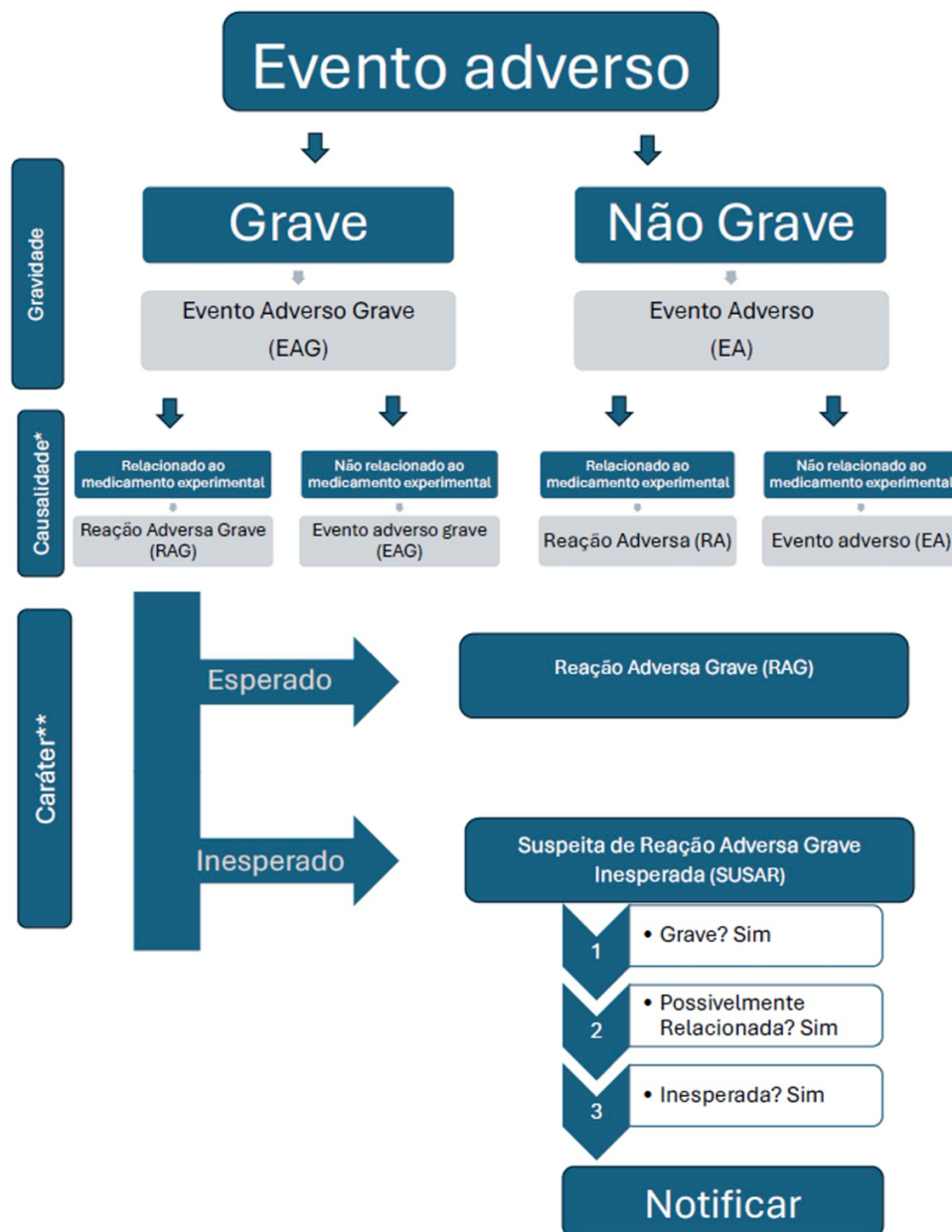
Contexto de Uso	Comparador Licenciado Necessário?	Estudo Pós-comercialização Necessário?	Doenças-alvo (Biomarcador)
Ensaio clínico randomizado e controlado utilizando desfecho clínico da doença.	Não	Não	Dengue, Malária, Tuberculose, Herpes-zóster, Vírus sincicial respiratório.
Imunoponte (Immunobridging) utilizando biomarcador cientificamente bem estabelecido (com limiar).	Sim	Não	Hepatite B (Anti-HBs >10 mIU/ml); Haemophilus influenzae tipo b (Anti-Hib 0,15 µg/ml); Pneumococo (Ac anti-polissacarídeo capsular 0,20–0,35 µg/ml).
Imunoponte utilizando biomarcador com probabilidade razoável de prever proteção (com limiar).	Sim	Sim	Influenza (Título de anticorpos HI >1–40).
Imunoponte utilizando biomarcador para demonstração de eficácia por meio de estudos animais.	Não (Estudos de ponte animal-humano)	Sim	Antraz (Ac anti-toxina); Ebolavírus Zaire (Ac de ligação anti-glicoproteína).
Imunoponte utilizando biomarcador sem limiar (threshold) definido.	Sim	Talvez	SARS-CoV-2 (anticorpo neutralizante).
Ausência de vacinas comparadoras e estudos de eficácia inviáveis.	Não	Sim	Nipah, Zika, Chikungunya, Estreptococo do Grupo A, Estreptococo do Grupo B.

ANEXO 4 – Determinação de substituto de proteção da vacina VLA1553 por meio da análise de amostras provenientes de estudo de transferência passiva em primatas não humanos (NHP)



Legenda: Títulos máximos de viremia plotados em função dos títulos de μPRNT_{50} obtidos no estudo de transferência passiva em NHP. As linhas horizontais tracejadas representam o limite inferior de quantificação (LLOQ) de 500 cópias/mL e o limite inferior de detecção (LLOD) de 60 cópias/mL do ensaio de qPCR. As linhas verticais tracejadas representam títulos de μPRNT_{50} de 50 e 100, enquanto a linha vertical contínua representa o título de μPRNT_{50} de 150. Fonte: Chen LH, Fritzer A, Hochreiter R, Dubischar K, Meyer S. From bench to clinic: the development of VLA1553/IXCHIQ, a live-attenuated chikungunya vaccine. J Travel Med. 2024 Oct 19;31(7):taae123. doi: 10.1093/jtm/taae123. PMID: 39255380; PMCID: PMC11497415.

ANEXO 5 – FLUXOGRAMA PARA CARACTERIZAÇÃO DE EVENTOS ADVERSOS PARA NOTIFICAÇÃO À ANVISA



Fonte: Adaptado do NHMRC - Safety monitoring and reporting in clinical trials involving therapeutic goods.

*Relacionado como possibilidade razoável de relação causal ou definida, caso já tenha sido comprovada a relação de causalidade

****Avaliado usando as informações de segurança de referência do estudo [Brochura do Investigador atual ou Informações do Produto (bula)]**

ANEXO 6 – Vieses em ensaios clínicos randomizados de vacinas

Tabela. Principais vieses em ensaios clínicos randomizados de vacinas

Viés	Definição	Exemplo prático
Viés de seleção	Ocorre quando participantes incluídos ou alocados aos grupos diferem sistematicamente antes da intervenção. Compromete a comparabilidade basal.	Investigador consegue prever próxima randomização e direciona participantes mais saudáveis para o braço vacina.
Falha no sigilo de alocação	Sequência de randomização conhecida ou previsível no momento da inclusão	Randomização em blocos pequenos sem ocultação permite antecipar o próximo tratamento.
Viés de desempenho	Cuidados adicionais diferem entre grupos.	Grupo vacina recebe mais orientações preventivas ou acesso facilitado a consultas do que o grupo placebo.
Viés de detecção	Diferença na identificação, investigação ou confirmação dos desfechos.	Investigadores solicitam RT-PCR com maior frequência em vacinados com sintomas leves do que em controles.
Viés de aferição/classificação	Mensuração desigual de variáveis/eventos.	Critérios diagnósticos diferentes entre centros.
Viés por perdas	Desistências diferem entre grupos.	Maior abandono no placebo.
Viés de adesão	Cumprimento desigual do esquema.	Menor retorno para segunda dose no comparador.
Quebra de cegamento	Conhecimento da alocação altera comportamento, relato de sintomas ou conduta clínica	Reatogenicidade intensa após vacina leva participantes a presumirem que receberam produto ativo.
Viés de reporte	Resultados favoráveis são enfatizados para publicação	Endpoint secundário destacado; primário neutro.
Viés pós-hoc	Escolhas analíticas após ver os dados, sem pré-especificação	Subgrupo exploratório vira conclusão principal.
Multiplicidade	Aumento do risco de falso-positivo por múltiplas comparações sem ajuste adequado	Diversos subgrupos estudados sem ajuste estatístico do alpha
Viés de centro	Diferenças operacionais entre centros.	Centro A testa mais casos que Centro B.

Viés temporal	Mudança de risco ao longo do estudo.	Nova variante surge no meio do trial, mudando eficácia observada entre períodos
Confundimento residual	Desequilíbrio casual remanescente.	Grupo vacina tem mais idosos frágeis por acaso em estudo de pequeno porte
Viés de informação diferencial	Qualidade ou completude dos dados difere entre grupos.	Diários preenchidos melhor em um grupo.
Sobrevivente saudável	Participantes que permanecem até fases tardias tendem a ser mais saudáveis que os iniciais	Análise de 12 meses inclui principalmente indivíduos mais aderentes e menos frágeis
Viés operacional	Problemas logísticos afetam resultados.	Falha de cadeia fria em alguns centros reduz imunogenicidade aparente
Viés de laboratório	Diferença sistemática entre métodos, lotes de reagentes ou laboratórios centrais	Titulações neutralizantes processadas em momentos distintos sem calibração adequada
Viés de generalização	Amostra não representa população-alvo real	Só adultos saudáveis recrutados no ensaio, uso previsto em idosos com comorbidades.

Fonte: Autoria própria.

ANEXO 7 – Pirâmide de Evidência Vacinal

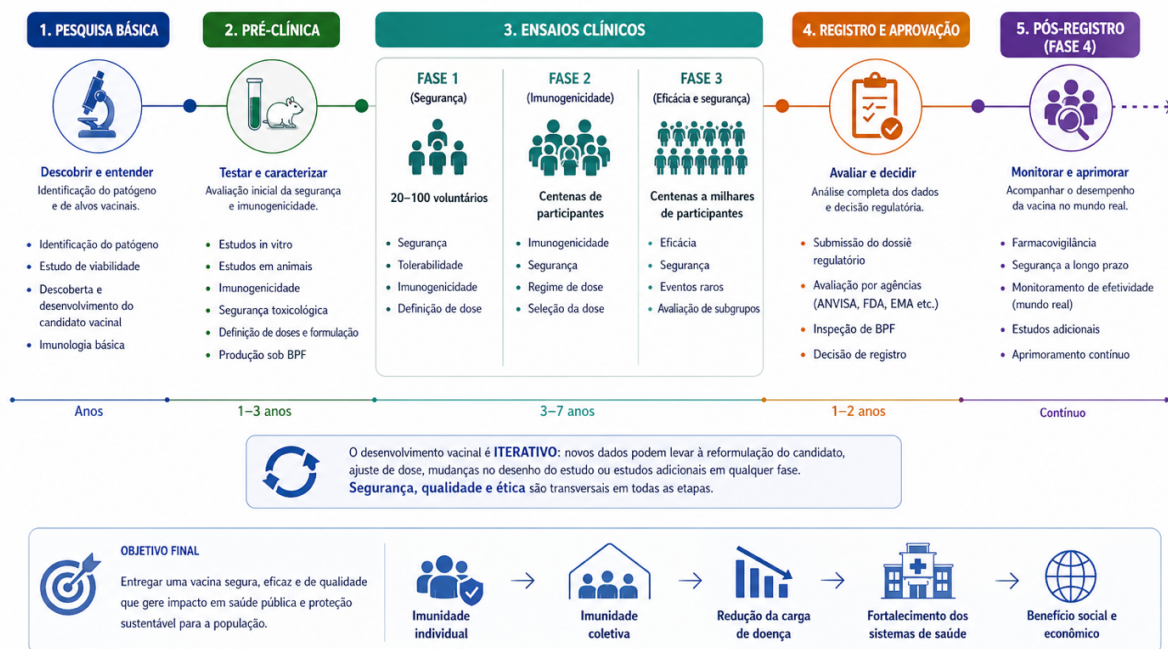


Nota: A hierarquia pode variar conforme a pergunta de pesquisa, qualidade do estudo, contexto e disponibilidade de dados.
ECR = ensaio clínico randomizado.

ANEXO 8 – Linha do Tempo do Desenvolvimento Vacinal

LINHA DO TEMPO DO DESENVOLVIMENTO VACINAL

Do laboratório à proteção populacional



BPF: Boas Práticas de Fabricação | ANVISA: Agência Nacional de Vigilância Sanitária | FDA: Food and Drug Administration | EMA: European Medicines Agency