



INFORME Nº 1/2021/SEI/DIRE2/ANVISA

Sobre a terceira atualização do GUIA 42/2020 – Segunda Diretoria - ANVISA

I - INTRODUÇÃO

Trata-se de informe a respeito da terceira atualização do Guia 42/2020, que dispõe sobre os requisitos para submissão de solicitações de autorização temporária de uso emergencial, em caráter experimental, de vacinas contra Covid-19.

Para fornecer as orientações aos solicitantes da autorização de uso de emergencial, no Brasil de vacinas COVID-19, a Anvisa emitiu o Guia nº 42/2020. Assim, foram estabelecidas as recomendações sobre os dados e informações referentes aos estudos não clínicos e clínicos, fabricação, estabilidade e controle de qualidade, necessários para subsidiar a decisão da Agência quanto a autorização de uso para uma vacina experimental para prevenir a COVID-19, durante a emergência de saúde pública ocasionada pelo novo coronavírus.

Dada esta emergência de saúde pública, o Guia 42/2020 foi implementado imediatamente, mas permaneceu sujeito a contribuições, nos moldes de uma consulta pública, de acordo com as boas práticas regulatórias da Anvisa. Estas recomendações são específicas para vacinas COVID-19, que são produtos biológicos complexos que se destinam a ser administrados a milhões de indivíduos, incluindo pessoas saudáveis, com o objetivo de prevenir a doença.

Em geral, os Guias publicados pela Anvisa tem caráter orientativo e não estabelecem responsabilidades. Entretanto, as orientações contidas nos Guias descrevem o pensamento da Agência sobre um tema e devem ser vistas como recomendações, a menos que requisitos regulamentares específicos sejam citados, como estabelecido na Resolução da Diretoria Colegiada nº 444 de 10 de dezembro de 2020 que dispõe sobre a autorização temporária de uso emergencial, em caráter experimental, de vacinas COVID-19 para o enfrentamento da emergência de saúde pública de importância nacional decorrente do surto do novo coronavírus (SARS-CoV-2).

Pelas publicações disponibilizadas no portal eletrônico das autoridades reguladoras mais experientes, é possível observar que a avaliação da autorização de uso emergencial de uma vacina COVID-19, leva em consideração a totalidade das evidências científicas disponíveis, incluindo dados de ensaios adequados e bem controlados, demonstrando a eficácia da vacina para prevenir e reduzir as condições graves ou potencialmente fatais que podem ser causadas pelo SARS-CoV-2.

Neste contexto, no caso de vacinas experimentais sendo desenvolvidas para a prevenção da COVID-19, qualquer a avaliação da Anvisa deve ser feita caso a caso, considerando a população-alvo, as características das vacinas, os dados de estudos pré-clínicos e clínicos, e a totalidade das evidências científicas disponíveis relevantes para o produto final.

Assim, diante do cenário de conhecimento atual, considerando o histórico das vacinas COVID-19 autorizadas mundialmente para uso emergencial, bem como as estratégias do Brasil para aquisição de vacinas no âmbito do acordo Covax Facility e as autorizações já concedidas pela Anvisa, foi realizada pela Gerência Geral de Medicamentos e Produtos Biológicos a terceira atualização do Guia 42/2020.

Importante relatar um breve histórico da autorização de uso emergencial de vacinas.

- Em julho de 2020, a China autorizou o uso de duas vacinas experimentais contra a COVID-19 para grupos de alto risco;
- Em outubro de 2020, a agência americana a FDA (Food and Drug Administration) para apoiar a emissão de uma Autorização de Uso Emergencial nos EUA, emitiu o guia sobre a "Autorização de uso Emergencial para Vacinas para a prevenção de COVID-19";
- Em 02 de dezembro de 2020, Agência Reguladora de Medicamentos e Produtos de Saúde (MHRA) do Reino Unido se tornou a primeira autoridade do ocidente a aprovar o uso emergencial de

uma vacina contra a Covid-19;

- Em 02 de dezembro de 2020, a Anvisa considerando o conhecimento regulatório até aquela data, o estágio das plataformas vacinais em desenvolvimento clínico no Brasil e o princípio da precaução publicou o Guia nº42/2020.
- Em 09 de dezembro de 2020, a Agência de Saúde do Canadá (Health Canada) aprovou a primeira vacina contra Covid-19 para uso emergencial no Canadá. Em publicação, a agência comunicou que os dados disponibilizados ao Health Canada apoiam favoravelmente a eficácia e a segurança da vacina e que a relação benefícios versus os riscos da vacina foi considerada favorável para uso nos canadenses. Atualmente, há duas vacinas no Canadá, autorizadas para o uso emergencial;
- Em 28 de dezembro de 2020, a Anvisa realizou a segunda autorização do Guia nº 42/2020;
- Em 31 de dezembro de 2020, a Organização Mundial da Saúde (OMS) aprovou a primeira autorização global de uso emergencial de uma vacina contra a Covid-19. Atualmente, há duas vacinas aprovadas pela OMS e, conforme já relatado por essa autoridade, a sua aprovação não substitui a análise de cada país, mas permite que as agências reguladoras de cada nação otimizem os seus procedimentos para a liberação do imunizante; e
- Em 03 de janeiro de 2021, a autoridade da Índia, a Central Organization for Drug Standards- DGCI, autorizou o uso emergencial de duas vacinas contra a Covid-19, fabricadas e com estudos conduzidos naquele país.
- Em 17 de janeiro de 2021, a Anvisa autorizou o uso emergencial no Brasil de duas vacinas contra à COVID-19; e
- Em 04 de fevereiro de 2021, a Anvisa realizou a segunda autorização do Guia nº 42/2020.

II - DAS ALTERAÇÕES

Trouxe esse breve relato para contextualizar as **principais alterações** no Guia 42/2020, as quais destaco:

a) Estudo de Fase 3

O texto do Guia passou a estipular que a vacina candidata a autorização de uso emergencial deve preferencialmente possuir um Dossiê de Desenvolvimento Clínico de Medicamento (DDCM) anuído pela Anvisa e o ensaio clínico fase 3, pelo menos, em andamento e em condução no Brasil.

Quanto a Estudos de Fase 3 que não forem conduzidos no Brasil, ficam estabelecidos os seguintes compromissos:

- acompanhamento dos participantes para a avaliação de eficácia e segurança dos voluntários do estudo pivotal por pelo menos 1 ano;
- garantia de acesso aos dados gerados em sua totalidade;
- demonstração que estudos pré-clínicos e clínicos foram conduzidos conforme as diretrizes aceitas nacional e internacionalmente;
- demonstração de que os dados clínicos obtidos em outros países sejam aplicáveis à população brasileira;
- conclusão do desenvolvimento da vacina em todos os aspectos, apresentação e discussão dos resultados com a Anvisa e solicitação do registro sanitário; e
- prazo de análise de até 30 dias para os pedidos de uso emergencial de vacinas Covid-19, sem estudos clínicos de fase 3 conduzidos no Brasil.

b) Outros Ajustes

Em um total de 13 (treze) itens, os quais cuidam de melhor definição dos requisitos regulatórios para que as informações sejam submetidas de maneira completa à Anvisa, bem como correções textuais ao então texto vigente. As alterações estão detalhadas no portal da Anvisa.

**III - ESTUDO CLÍNICO FASE 3
NO BRASIL - RACIONAL TÉCNICO PARA A PREVISÃO INICIAL E PARA A ALTERAÇÃO
POSTERIOR**

Esclarece-se que, quando da proposição inicial do Guia 42/2020, no contexto de um processo novo em que, se não muito bem conduzido, poderia trazer riscos de danos graves ou irreversíveis à saúde, e como é habitual e necessário em temas de saúde em que dados e estudos ainda apontam incertezas científicas importantes, a Anvisa se guiou pelo princípio da precaução e estabeleceu a necessidade de que os estudos clínicos de fase 3 fossem conduzidos no País para que viessem a sustentar a autorização temporária de uso emergencial de vacinas COVID-19. Dessa forma, no intuito de garantir maior acesso ao desenho do estudo, informações e dados sobre a vacina para conceder autorização temporária de uso emergencial de vacinas ainda em estágio de desenvolvimento, foi previsto a realização de estudos clínicos fase 3 em território nacional.

À época, prática semelhante foi adotada em autoridades reguladoras estrangeiras com equivalente maturidade regulatória à do Brasil.

A Autoridade Regulatória dos Estados Unidos, até o momento, aprovou duas vacinas (BioNTech/Pfizer e Moderna) na condição temporária de uso emergencial. Ambas tiveram o desenvolvimento clínico, incluindo a fase 3, em território americano. Adicionalmente, em acompanhamento próximo do desenvolvimento das vacinas, acordou compromissos de monitoramento específicos para a população americana. Nesse quesito, ainda que existam acordos de confidencialidade em vigor entre a nossa Agência e nossa contraparte estadunidense, há dados e informações que dependem de autorização expressa do desenvolvedor de vacinas para que possam vir a ser compartilhadas internacionalmente entre reguladores.

Nessa mesma linha, a autoridade reguladora europeia, por sua vez, concedeu autorização condicional a três vacinas (AstraZeneca/Oxford, BioNTech/Pfizer e Moderna), que também realizaram estudos clínicos em territórios dos seus países membros.

Já o conjunto de autoridades russas que atuam na autorização de vacinas, até o momento, concederam autorização condicional a três vacinas russas (Sputnik V, Gam-COVID-Vac e EpiVacCorona), que também estão desenvolvendo seus estudos clínicos em território russo.

Do mesmo modo, no Reino Unido, sua autoridade reguladora até o momento também aprovou três vacinas (AstraZeneca/Oxford, BioNTech/Pfizer e Moderna) na condição temporária e para uso emergencial que tiveram os estudos clínicos fase 3 conduzidos em seus territórios.

A ex-presidente da Força-Tarefa de Vacinas do Reino Unido, Kate Bingham, chegou a afirmar que o motivo pelo qual o Reino Unido adquiriu um bom suprimento de vacinas em comparação com outros países foi justamente por causa de sua capacidade de concluir os ensaios clínicos rapidamente e em alto padrão por meio do registro do National Health Service (NHS) - com cerca de 400.000 voluntários se inscrevendo "antes mesmo dos EUA começarem seus estudos de Fase 3" (<https://www.bbc.com/news/uk-55850352>). Observa-se, portanto, que ter estudos clínicos fase 3 desenvolvidos em seu território, ao contrário de atrasar ou burocratizar o processo de avaliação e autorização de vacinas, o acelera, ao fornecer mais informações e certezas científicas para subsidiar a tomada de decisão da autoridade reguladora.

Essas autoridades, no escopo de submissão contínua e da proximidade com que vinham acompanhando o desenvolvimento das vacinas e os estudos clínicos fase 3 em seus territórios, conseguiram aprovar a vacina tão logo os resultados dos estudos forneceram evidências da segurança e eficácia necessárias, segundo os parâmetros adotados nacionalmente por cada país.

Neste momento, em que o mundo regulatório ganhou experiência com o acompanhamento próximo do desenvolvimento de vacinas COVID-19, e, graças a essa experiência, já foi possível observar o início da vacinação de grupos de risco em grande parte do mundo, dando continuidade às ações de monitoramento durante a vacinação, reuniu-se mais elementos que suportam a flexibilização da

exigência de que a fase 3 do Estudo Clínico seja realizado em território nacional. Tal medida passa a ser suportada então pelos requisitos já mencionados anteriormente.

Cabe ainda um esclarecimento quanto aos prazos que vem sendo internacionalmente praticados para a concessão de autorização temporária de uso emergencial. Esclarece-se que a maioria dos processos que culminam na autorização de uso emergencial internacionalmente são resultado de longo acompanhamento de submissão contínua de dados e informações, seguidos por sucessão de reuniões de orientações e esclarecimentos para submissão de detalhamento de informações necessárias à uma decisão sólida. Dessa forma, essas autorizações têm sido alcançadas ao fim de meses de interação, que tem variado, em média entre 2 a 6 meses, para que seja possível reunir evidências que suportam a aprovação. Com o avanço do conhecimento das tecnologias, processos de fabricação e da própria doença, esses tempos podem vir a ser menores.

Destaco que as áreas técnicas da Anvisa, por meio da atuação da Assessoria Internacional da Agência tem ampliado a interação com as mais diversas autoridades reguladoras que vem conduzindo os processos de autorização de uso emergencial ou o registro das vacinas COVID-19, por exemplo com a OMS, FDA, EMA, MHRA, SWISSMEDIC ANMAT, NMPA, COFEPRIS, ROSZDRAVNADZOR e outras, ou seja, a busca de informações vem ocorrendo tanto bilateralmente, quanto no âmbito das iniciativas de convergência regulatória de que a Anvisa participa, os quais são foros de relevância, mas mantendo a autonomia regulatória do Brasil.

Por fim, o momento é unir todas as forças e buscar as soluções que sejam capazes de reduzir os impactos dessa pandemia nos brasileiros, em especial, nos mais vulneráveis. Importante também acompanhar os impactos das mutações do SARS-CoV-2. Assim, vejo como importante considerarmos que é possível, ou até mesmo, necessário que as vacinas tenham que fazer estudos específicos para confirmar a eficácia, em especial nos países que possuem as cepas com impactos relevantes nas mutações, seja na virulência ou na maior transmissão. Ressalto a importância das vacinas com ensaios clínicos multicêntricos, como ocorreu, por exemplo, com as algumas vacinas. Além disso, a continuidade da realização de estudos após a autorização de uso emergencial ou até mesmo após o registro, podendo ser estudos: epidemiológicos, observacionais ou fase IV, os quais também possam ser capazes de confirmar a eficácia para as cepas mutante. Destaco também, a importância da rápida identificação genômica do vírus. Neste contexto, reforço que as aprovações das vacinas, precisam de muito acompanhamento, conhecimento do desenvolvimento clínico e do compromisso das empresas em continuar os estudos. Assim, reitero a importância da união, do fortalecimento do conhecimento, das instituições técnicas do país e dos investimentos nas pesquisas. Para tanto, ratifico que a Anvisa não é o obstáculo a saúde pública. Repiso o compromisso institucional com o acesso, dentro do senso de urgência que a pandemia exige, em especial, para aqueles que escolheram labutar na área da saúde.

IV - SAIBA MAIS SOBRE O CENÁRIO DAS AUTORIZAÇÕES DE USO EMERGENCIAL DAS VACINAS COVID-19

País/Autoridade Regulatória ----- Informações Técnicas/Relatórios Públicos Disponíveis

1- Arábia Saudita, SFDA (<https://sfda.gov.sa/en/node/66120>)

2- Argentina, ANMAT

2.1 Sputnik: (<https://www.argentina.gob.ar/noticias/informe-de-la-anmat-sobre-la-vacuna-sputnik-v>)

2.2 AstraZeneca/Oxford (<https://www.argentina.gob.ar/noticias/ampliacion-del-informe-tecnico-sobre-la-autorizacion-de-uso-de-vacunagam-covid-vac-sputnik>)

3- Austrália, TGA (<https://www.tga.gov.au/covid-19-vaccine-pfizer-australia-comirnaty-bnt162b2-mrna>)

4- Brasil, ANVISA

4.1 AstraZeneca/Oxford/Fiocruz (<https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/noticias-anvisa/2021/confira-materiais-da-reuniao-extraordinaria-da-dicol/relatorio-bases-tecnicas-para-decisao-do-uso-emergencial-final-4-1.pdf>)

4.2 Coronavac/Instituto Butantan (<https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/noticias-anvisa/2021/confira-materiais-da-reuniao-extraordinaria-da-dicol/relatorio-bases-tecnicas-para-decisao-do-uso-emergencial-final-4-1.pdf>)

5- Canadá, HC

5.1 BioNTech/Pfizer (<https://covid-vaccine.canada.ca/pfizer-biontech-covid-19-vaccine/product-details>)

5.2 Moderna (<https://covid-vaccine.canada.ca/moderna-covid-19-vaccine/product-details>)

6- China, NMPA - relatórios públicos não localizados

6.1 Sinovac

6.2 Sinopharm

7- Cingapura, HSA

7.1 BioNTech/Pfizer ([https://www.hsa.gov.sg/announcements/dear-healthcare-professional-letter/interim-authorisation-of-pfizer-biontech-covid-19-vaccine-\(bnt162b2\)-for-active-immunisation-to-prevent-covid-19-disease-in-singapore](https://www.hsa.gov.sg/announcements/dear-healthcare-professional-letter/interim-authorisation-of-pfizer-biontech-covid-19-vaccine-(bnt162b2)-for-active-immunisation-to-prevent-covid-19-disease-in-singapore))

7.2 Moderna (<https://www.hsa.gov.sg/announcements/press-release/hsa-grants-interim-authorisation-for-moderna-covid-19-vaccine-in-singapore>)

8- Estados Unidos, FDA

8.1 BioNTech/Pfizer (<https://www.fda.gov/emergency-preparedness-and-response/coronavirus-disease-2019-covid-19/pfizer-biontech-covid-19-vaccine>)

8.2 Moderna (<https://www.fda.gov/emergency-preparedness-and-response/coronavirus-disease-2019-covid-19/moderna-covid-19-vaccine>)

9 - Índia, MoH

9.1 - Astrazeneca/Oxford - relatório público não localizado

10 - Organização Mundial da Saúde - OMS

10.1 - BioNTech/Pfizer

10.2 - Moderna

Informações gerais sobre o status das avaliações pela OMS podem ser consultados

neste link: https://extranet.who.int/pqweb/sites/default/files/documents/Status_COVID_VAX_Dec2020.pdf

11 – Reino Unido, MHRA

11.1 AstraZeneca/Oxford (<https://www.gov.uk/government/publications/regulatory-approval-of-covid-19-vaccine-astrazeneca>)

11.2 BioNTech/Pfizer (<https://www.gov.uk/government/publications/regulatory-approval-of-pfizer-biontech-vaccine-for-covid-19>)

11.3 Moderna (<https://www.gov.uk/government/publications/regulatory-approval-of-covid-19-vaccine-moderna>)

12 - Rússia, Roszdravnadzor

12.1 Sputnik V (Gamaleya) (http://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=be951906-cc2c-40ff-af19-30edb36c68ad&t=)

12.2 Gam-COVID-Vac (http://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=d494c688-0bc6-4c30-9e81-23f043ceb43e&t=%C2%A0)

12.3 EpiVacCorona Vaccine (http://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=5c70cfe4-a12f-41ad-89a2-4ec1270d7bca&t=)

13 - Suíça, Swissmedic

13.1 BioNTech/Pfizer (https://www.swissmedic.ch/swissmedic/en/home/news/coronavirus-covid-19/covid-19-impfstoff_erstzulassung.html)

13.2 Moderna (<https://www.swissmedic.ch/swissmedic/en/home/news/coronavirus-covid-19/zulassung-covid-19-impfstoff-moderna.html>)

14 – União Europeia, EC/EMA

14.1 AstraZeneca/Oxford (<https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/summaries-opinion/covid-19-vaccine-astrazeneca>)

14.2 BioNTech/Pfizer (<https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/comirnaty>)

14.3 Moderna (<https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/summaries-opinion/covid-19-vaccine-moderna>)



Documento assinado eletronicamente por **Meiruze Sousa Freitas, Diretora**, em 09/02/2021, às 11:54, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 6º, § 1º, do Decreto nº 8.539, de 8 de outubro de 2015 http://www.planalto.gov.br/ccivil_03/_Ato2015-2018/2015/Decreto/D8539.htm.



A autenticidade deste documento pode ser conferida no site <https://sei.anvisa.gov.br/autenticidade>, informando o código verificador **1322472** e o código CRC **A0906381**.

Criado por [patricia.pereira](#), versão 7 por [luciana.averbeck](#) em 09/02/2021 11:06:39.