

PARECER Nº 2/2021/SEI/GPBIO/GGMED/DIRE2/ANVISA

Processo nº 25351.900460/2021-13

Interessado: Instituto Butantan

Vacina: Coronavac - vacina coronavírus (inativada)

Parecer de avaliação do benefício-risco da Vacina Coronavac (vacina coronavírus (inativada)) para autorização de uso emergencial

1. Relatório

Trata-se de parecer da Gerência de Avaliação de Produtos Biológicos - GPBIO/GGMED sobre a avaliação de benefício-risco para a autorização de uso emergencial da **Vacina adsorvida covid-19 (inativada)**, frente à documentação apresentada no expediente Datavisa nº **0091105/21-4**, com relação aos itens técnicos de competência da GPBIO presentes no Guia nº 42/2020 - Guia sobre os requisitos mínimos para submissão de solicitação de autorização temporária de uso emergencial, em caráter experimental, de vacinas Covid-19, elencados na Tabela 1 abaixo.

Tabela 1. Itens de competência de análise pela GPBIO para o uso emergencial de vacinas coronavírus

Item	Apresentado (sim/não)	Observações
VI	Informações sobre qualidade e tecnologia farmacêutica, para substância ativa e produto terminado, incluindo pelo menos	
a) Histórico e qualificação de bancos de células, histórico e qualificação de bancos de vírus e identificação de todos os materiais derivados de animais usados para cultura de células e vírus	Sim	Apresentado no processo de submissão contínua e/ou processo de uso emergencial.
b) Avaliação de plano de mitigação referente a potenciais agentes adventícios	Sim	Apresentado no processo de submissão contínua e/ou processo de uso emergencial.
c) Caracterização da substância ativa	Sim	Apresentado no processo de submissão contínua e/ou processo de uso emergencial.
e) Histórico de desenvolvimento e alterações introduzidas nos lotes de Fase 1, 2, 3 e lotes a serem utilizados durante o uso emergencial, incluindo comparabilidade analítica. Dados de liberação e de caracterização suplementares para avaliar o impacto das alterações nos atributos de qualidade devem ser fornecidos	Sim	Apresentado no processo de submissão contínua e/ou processo de uso emergencial.
f) Lista tabular de todos os estudos clínicos e números de lotes de vacina usados em cada estudo, incluindo genealogia da	Sim	Apresentado no processo de submissão contínua e/ou processo de uso emergencial.

	substância ativa, processos de fabricação e local de fabricação, bem como os Certificados de Análise (CoAs) para todos os lotes usados em estudos clínicos		
	g) Qualificação/validação para todos os testes de liberação de controle de qualidade, incluindo os testes de pureza, identidade e potência da vacina, demonstrando que os mesmos são adequados para a finalidade pretendida	Sim	Apresentado no processo de submissão contínua e/ou processo de uso emergencial.
	h) Plano de estabilidade incluindo testes indicativos de estabilidade e segurança, dados de estabilidade disponíveis de todos os lotes de desenvolvimento, clínicos e de uso emergencial. Dados para apoiar a estabilidade de curto prazo, refletindo as condições de armazenamento durante o transporte e distribuição às salas de vacina e cobrindo o tempo desde a preparação da dose até a administração esperada	Sim	Apresentado no processo de submissão contínua e/ou processo de uso emergencial.
	i) Especificações de qualidade acompanhadas de justificativa quanto a sua adequabilidade	Sim	Apresentado no processo de submissão contínua e/ou processo de uso emergencial.
	k) Dados de suporte da consistência da qualidade da vacina entre locais de fabricação, em caso de mais de um local de fabricação da substância ativa e/ou do produto terminado	Não se aplica	Os lotes para uso emergencial foram fabricados em um único local de fabricação (Sinovac).
VII	Relatório de estudos pré-clínicos de segurança e imunogenicidade	Sim	
VIII	Relatório de imunogenicidade (dados clínicos)	Parcialmente	Pendente de complementação.
IX	Resultados da análise interina de desfecho primário do estudo clínico de fase 3 demonstrando, pelo menos, 50 % de eficácia, e o critério de sucesso estatístico deve ser que o limite inferior do intervalo de confiança (ajustado para alfa apropriado) seja maior que 30%, ou em caso de parâmetros alternativos, que estes tenham sido pré-aprovados pela Anvisa	Parcialmente	<p>Não foram apresentados vários pontos importantes para a avaliação de eficácia, incluindo:</p> <p>O esclarecimento de quantos participantes, por braço do estudo, receberam a segunda dose da vacina com intervalo de 14 dias e quantos receberam com intervalos maiores. Nos casos intervalos maiores que 14 dias informar qual o intervalo exato entre as doses utilizado por número de participantes e por braço do estudo.</p> <p>A Informação sobre quantos pacientes sintomáticos foram detectados, e por quantas vezes, durante o estudo por centro e por braço placebo e vacinados.</p> <p>A apresentação do número de participantes sintomáticos que tiveram resultados negativos por PCR no estudo, por braço do estudo.</p> <p>A informação, por braço placebo e de vacinados, a média e a quantidade mínima e máxima de amostras coletadas para diagnóstico por PCR para os indivíduos que</p>

			<p>foram sintomáticos durante o estudo após a segunda dose da vacina.</p> <p>Narrativas com os dados dos pacientes sintomáticos considerados negativos para Covid durante o estudo após a segunda dose da vacina, incluindo descrição e data de início de sintomas, data de coleta e número de amostras coletadas para diagnóstico por PCR. Os dados devem ser apresentados por braço do estudo.</p> <p>A apresentação de quanto aos participantes do estudo positivos para COVID-19, informações sobre quantos foram hospitalizados e classificá-los individualmente de acordo com o escore de 4 a 10, para cada braço do estudo.</p> <p>Apresentar de forma clara quantos participantes do estudo precisaram de assistência em UTI, para o grupo controle e para o grupo vacinado.</p> <p>A descrição de todos os desvios de protocolo ocorridos no estudo, por braço do estudo, com a adequada classificação de impacto e de categoria.</p> <p>A apresentação das narrativas com os dados individuais de todos os casos COVID positivos, com descrição de dia de início de sintomas, período decorrido até a coleta de amostras, que tipo de amostras foram coletadas e quais os testes foram realizados (viroológicos e sorológicos) e seus resultados. Devem ser apresentadas também a descrição da avaliação da gravidade da doença e da conclusão. Podem ser apresentados os CRF se todos os dados estiverem incluídos.</p> <p>A apresentação de esclarecimentos quanto aos dados apresentados na Tabela 5 do relatório do estudo fase 3, dados sobre eficácia vacinal em 5704 profissionais de saúde em contato direto com pacientes com COVID-19 com informação sobre exposição prévia. Esclarecer quais foram as informações sobre infecção prévia avaliadas nos participantes, descrevendo os testes e comprovações apresentadas.</p>
X	Relatórios de validação dos ensaios bioanalíticos utilizados para avaliar os desfechos do estudo clínico de fase 3	Parcialmente	Foi entregue apenas uma parte dos resultados de imunogenicidade, se detalhar a qual braço do estudo pertenciam cada um dos resultados. A metodologia de análise dos exames deverá ser realizado através de um método validado para o fim.
XI	Dados de segurança acumulados dos estudos de fase 1 e 2, com foco nos eventos adversos graves, eventos adversos de interesse especial e casos graves de Covid-19, e o plano de monitoramento	Sim	

	para detecção de eventos adversos tardios, justificando o período proposto		
XII	Dados de segurança dos estudos de fase 3 referentes a um seguimento mediano de, pelo menos, dois meses após a última imunização e estabelecimento de um perfil de segurança preliminar para eventos adversos graves e de interesse especial e para exacerbação da doença respiratória	Sim	
XIII	Dados de eficácia e de segurança de análises de subgrupos por status de infecção prévia e por faixas etárias	Parcialmente	Faltam os resultados dos exames realizados para a obtenção do status de infecção prévia, conforme acordado no protocolo do estudo.
XV	Informação sobre prazo de validade e cuidados de conservação da vacina e capacidade da requerente em manter tais condições até o seu uso	Sim	
XVII	Texto de bula e rotulagem, podendo ser utilizada como referência a Resolução de Diretoria Colegiada - RDC nº 400, de 21 de julho de 2020	Sim	Ajustes no texto se fazem necessários.

Não foram considerados neste parecer os itens VI-d, VI-j e XIV do Guia nº 42/2020, visto que sua análise foi realizada pela Gerência-Geral de Inspeção e Fiscalização Sanitária - GGFIS, nem o item XVIII, por este ser de competência da Gerência-Geral de Monitoramento de Produtos Sujeitos à Vigilância Sanitária, neste sentido orientamos que sejam consultados os pareceres das referidas áreas.

Os itens I a V foram analisados pela GGMed e a conclusão desta avaliação foi incluída neste parecer, a citar:

I- A vacina adsorvida covid-19 (inativada) foi desenvolvida pela empresa Sinovac Life Sciences Co., LTD. para a proteção contra casos de COVID-19, entendidos como infecções sintomáticas por SARS-CoV-2, sendo o Instituto Butantan o patrocinador do estudo de Fase III sendo conduzido no Brasil (COV-02-IB). Seu insumo farmacêutico ativo biológico é o antígeno do vírus inativado SARS-CoV-2, sendo que a sua fabricação se dá a partir do novo coronavírus (cepa CZ02) cultivado em culturas celulares de rim de macaco verde africano (célula Vero). Após cultivo, colheita, a suspensão viral é inativada, concentrada, purificada e adsorvida com hidróxido de alumínio. Os excipientes da vacina adsorvida covid-19 (inativada) são hidróxido de alumínio, hidrogenofosfato dissódico, di-hidrogenofosfato de sódio, cloreto de sódio, água para injetáveis e hidróxido de sódio para ajuste de pH. Atualmente a vacina adsorvida covid-19 (inativa) encontra-se em análise desta ANVISA através do procedimento de submissão contínua de documentos (Processo nº 25351.107731/2020-88, de 02/10/2020), sendo que já foram apresentados documentos referentes aos estudos não-clínicos, clínicos de Fase I/II e de Qualidade (CMC). Conforme orientação recebida da GGMed, nos casos onde a documentação solicitada no Guia 42/2020 já foi apresentada para esta ANVISA, a mesma não é reapresentada, sendo feita uma referência ao expediente onde pode-se encontrá-la. Conforme preconizado pelo Guia nº 42/2020, uma vez aprovada a autorização temporária de uso emergencial (AUE) para a vacina adsorvida covid-19 (inativada), a mesma terá como público alvo e pré-definido as populações prioritárias conforme definido pelo Plano de Imunização Nacional. Informamos também que embora a apresentação da vacina adsorvida covid-19 (inativada) que foi utilizada nos ensaios clínicos de fase I/II e fase III seja a de seringa preenchida com 600SU/0,5 mL de antígeno do vírus inativado SARS-CoV-2, a apresentação que será objeto da AUE é a de frasco-ampola incolor com a mesma concentração de IFA biológico. A documentação de qualidade para ambas as apresentações já foi apresentada a esta ANVISA através do Expediente 4376807/20-5 e no Anexo 01 deste Ofício é apresentado o racional da empresa Sinovac para a não condução de ensaios clínicos com a apresentação de frasco-ampola.

II- Foram realizadas 7 reuniões com a empresa. São elas: reunião em 11/12/2020, para discussão de pedido de autorização temporária; reunião em 18/12/2020, junto à GFARM, para tratar de aspectos referentes as informações do Plano de Gerenciamento de Risco da vacina adsorvida covid-19 (inativada); reunião em 23/12/2020, para apresentação dos dados de segurança do estudo COV02-IB; reunião em 29/12/2020, para apresentação dos dados de segurança do estudo COV02-IB; reunião em 05/01/2021, junto à GFARM, para tratar do Plano de Gerenciamento de Risco e Estudo de Farmacovigilância Ativa; reunião em 07/01/2021, no período da manhã, para apresentação dos dados de eficácia do estudo COV-02-IB; reunião em 07/01/2021, no período da tarde, para tratar de aspectos técnicos da documentação a ser submetida na solicitação de uso emergencial. Além disso, ocorreram várias trocas de e-mails para esclarecimentos de dúvidas.

III- Atualmente a vacina adsorvida covid-19 (inativada) ainda não teve seu registro sanitário aprovado em nenhum país, mas se encontra aprovada para uso emergencial na República Popular da China.

IV- Segundo alegações da empresa, até o momento, poucas drogas têm demonstrado que são eficazes para tratar a doença. Adicionalmente, medidas preventivas não-farmacológicas dependem da adesão da população para apresentar algum impacto, embora sejam bastante limitadas quando isoladas e apresentem algum benefício quando combinadas. Neste cenário as vacinas são o principal mecanismo de proteção contra o SARS-CoV-2, uma vez que produzem resposta imune de anticorpos neutralizantes. Dada a necessidade urgente de medidas eficazes contra o covid-19, várias nações e regiões, com autoridades regulatórias criteriosas indicaram que, se houver um motivo convincente para o uso de uma vacina antes de ser licenciada, estariam preparadas para autorizar seu uso emergencial ou aprovação de mercado condicional por motivos de saúde pública. Nesses casos, a autoridade licenciadora pode considerar que o equilíbrio de risco e benefício aos pacientes justifica o fornecimento temporário da vacina às populações suscetíveis designadas, aguardando a emissão de uma licença. Não pode ser feita uma determinação favorável de benefícios e riscos para vacinas que ofereçam apenas benefícios modestos, ou para aqueles produtos sem dados suficientes para avaliar perfis de segurança. Em relação à segurança, um período mediano de, pelo menos, 2 meses de acompanhamento após a última imunização dos participantes é o período mínimo exigido para que uma vacina seja aprovada para uso emergencial, pois permitirá a identificação de eventos adversos potenciais que não foram identificados no período de segurança do estudo. Eventos adversos considerados plausivelmente relacionados à vacinação geralmente começam dentro de 6 semanas após o recebimento da vacina. Reconhecendo a gravidade da situação epidemiológica da covid-19 que o País se encontra, com altíssimas taxas de mortalidade e a disponibilidade de uma medida de prevenção segura e eficaz disponível no Brasil, e tendo cumprido a mediana de tempo mínimo necessário de dois meses de seguimento após a imunização do estudo sem demonstrar nenhum risco de evento adverso grave, a empresa entende que há urgência para a aprovação da vacina adsorvida covid-19 (inativada), considerando-se que o benefício para a população brasileira, especialmente aos profissionais de saúde e adultos com fatores de risco para agravamento da covid-19, seria enorme em termos de prevenção de casos graves e óbitos.

V- A empresa alega que os estudos não-clínicos e clínicos realizados demonstraram que a vacina é imunogênica nas populações e regimes estudados. O estudo de fase III (eficácia) demonstrou que eficácia da vacina preenche os critérios estabelecidos pela OMS para avaliação de vacinas contra COVID19. Seguindo as recomendações da OMS, o desenho do estudo de fase III possui tamanho amostral suficiente para detectar eventos adversos preocupantes com uma incidência 1:1000. A maioria dos eventos adversos solicitados e não solicitados até 7 dias da primeira e segunda doses de vacina foi classificado como grau 1/2. Foram relatados 73 eventos adversos graves em 67 participantes do estudo. Em três destes eventos os participantes evoluíram para óbito, mas nenhum foi relacionado com o produto sob investigação. Dos 5 abortos relatados apenas um foi avaliado como tendo relação causal possível com o produto sob investigação/placebo. Ressalta-se que a relação de causalidade deste caso ainda está em discussão entre Patrocinador e Centro Clínico no qual o evento foi notificado. Nenhum caso de amplificação de doença mediada por anticorpo foi identificado entre voluntários que receberam a vacina. Desta forma, a relação benefício-risco da vacina adsorvida covid19 (inativada) é favorável em sua indicação atual para imunização ativa contra Covid-19 sob as recomendações atuais de condições de uso.

2. Análise

A documentação apresentada inicialmente estava incompleta. Dessa forma, após o período de 24hs estabelecido para a triagem da documentação, a empresa foi informada sobre a insuficiência de alguns dados em reuniões com a Anvisa, e da necessidade de apresentá-los para permitir a continuidade da avaliação do benefício da vacina. Seguem descritos abaixo os itens solicitados e informados à empresa por meio do Despacho nº 13 (1292302) e ofício Datavisa 0103906217:

1. Características demográficas e basais críticas da população do estudo (idade, sexo, raça, peso ou IMC) e outras características (por exemplo, função renal ou hepática, comorbidades). Essas características demográficas e basais críticas devem ser apresentadas por braços do estudo e tipo de população de análise (ITT e PP), de forma a permitir a comparabilidade dos grupos de tratamento.
2. Resultados do estudo por população de análise, ITT e PP.
3. Dados sobre a disposição dos participantes, com uma contabilidade clara de todos os participantes que entraram no estudo. O número de pacientes que foram randomizados e que entraram e completaram cada fase do estudo (ou cada semana/mês do estudo) devem ser fornecidos, bem como as razões para todas as interrupções pós-randomização, agrupados por tratamento e por motivo principal (perda de acompanhamento, evento adverso, pobre conformidade, etc.).
4. Descrição dos desvios de protocolo ocorridos no estudo com a adequada classificação de impacto e de categoria.
5. Listagem de participantes com desvios de protocolo, divididos por centro.
6. Dados de imunogenicidade do estudo fase 3.

Os itens descritos acima foram considerados essenciais para atestar a confiabilidade do estudo apresentado. O grau de confiança nos resultados gerados por um estudo clínico, também chamado de validade interna, deve ser avaliado para permitir concluir pela eficácia e segurança de uma vacina experimental. A validade interna de um estudo clínico é o grau em que os resultados obtidos refletem os verdadeiros resultados dos estudos e, portanto, não seriam devidos a erros metodológicos. A validade interna de um ensaio clínico está diretamente relacionada ao delineamento, condução e relatos apropriados do estudo clínico.

A avaliação técnica da vacina Coronavac já estava sendo realizada por meio do procedimento de submissão contínua. Dessa forma, a análise para o uso emergencial considerou a documentação presente no processo de de submissão contínua, nº 25351.107731/2020-88 e expedientes relacionados (4376807/20-5, 3382008/20-2 e 4229855/20-5), assim como a apresentada no expediente nº 0091105/21-4, o que gerou o Relatório Técnico (1299213), no qual este parecer é baseado. As informações detalhadas sobre o que foi apresentado e analisado estão no referido Relatório.

Foram apresentados os modelos de bula (item XVII do Guia nº 42/2020), contudo após análise verificou-se a necessidade de ajustes. Em caso de aprovação do uso emergencial adequações de bula serão solicitadas à empresa.

3. Avaliação de benefício-risco considerando os aspectos da qualidade, segurança e eficácia para o uso emergencial

3.1. Da qualidade

A avaliação de benefício-risco da qualidade pode ser consultada no Relatório Técnico (1299213) - Seção 6 - AVALIAÇÃO RISCO/BENEFÍCIO, Sub-seção 6.1 Qualidade

3.2 Da eficácia e segurança

A avaliação de benefício-risco da eficácia e segurança pode ser consultada no Relatório Técnico (1299213) - Seção 6 - AVALIAÇÃO RISCO/BENEFÍCIO, Sub-seção 6.2 Eficácia e Segurança.

3.3 Avaliação Global

Considerando o contexto do uso emergencial, a documentação de qualidade apresentada foi considerada satisfatória, atendendo aos itens do Guia nº 42/2020 - Guia sobre os requisitos mínimos para submissão de solicitação de autorização temporária de uso emergencial, em caráter experimental, de vacinas Covid-19. Contudo, para o registro do produto em questão, outros documentos ainda deverão ser revisados e/ou elaborados para apresentação à Anvisa para posterior análise, de acordo com as reuniões já realizadas, bem como exigências já exaradas e ainda não cumpridas no processo de submissão contínua. Cabe ressaltar que novas exigências podem ser exaradas para permitir o registro desta vacina.

Com relação aos aspectos clínicos, foram apresentados dados clínicos pivotais obtidos de um estudo clínico fase 3 que demonstram que até data de corte de dados de 16 de dezembro de 2020 para a análise interina de eficácia, houve proteção conferida pela vacina Coronavac contra COVID-19, com eficácia de 50,39% (IC 35,26%, 61,98%) a partir de 15 dias após a segunda dose em participantes que receberam duas doses de vacina. Dessa forma os resultados de eficácia atendem aos critérios de eficácia estabelecidos no Guia da Anvisa sobre os requisitos mínimos para submissão de solicitação de autorização temporária de uso emergencial, em caráter experimental, de vacinas Covid19 e às diretrizes da OMS sobre o perfil alvo para vacinas Covid19. A duração mínima média do seguimento estabelecida pelo guia da Anvisa, de pelo menos dois meses após a última imunização também foi atendido.

Um perfil de segurança aceitável para uma vacina pode ser estabelecido para a população geral, mas há dados escassos em idosos e em pacientes com comorbidades.

Várias incertezas clínicas existem, como a duração da proteção, perfil de segurança em longo prazo e possibilidade de indução de doença respiratória agravada pela vacina, eficácia em idosos e contra formas moderadas e graves da Covid19 e eficácia relacionada aos intervalos de doses. Algumas incertezas são críticas como a não demonstração do perfil de imunogenicidade com dados robustos obtidos do estudo clínico fase 3, o não conhecimento sobre o possível decaimento de anticorpos, além dos dados limitados de estudo fase 2, e a não definição de eficácia da vacina para a indivíduos com status sorológico soronegativo para SARS-COV-2.

4. Conclusões

Cumpra esclarecer que para avaliações ordinárias de registro de medicamentos, incluindo as vacinas, haveria um tempo maior para análise e discussão com a empresa requerente, com orientações para adequações e pedidos de esclarecimentos pela área técnica, que no contexto da avaliação do uso emergencial não foram possíveis. Adicionalmente, é importante destacar que a Vacina Coronavac, produzida pela Sinovac, está em processo de análise (submissão contínua), no entanto, a documentação referente ao estudo de fase 3 em andamento no Brasil (resultados de eficácia e segurança) foi apresentada no processo de solicitação de autorização temporária de uso emergencial.

Estas foram as análises e considerações da GPBIO.



Documento assinado eletronicamente por **Carolina Damas Rocha Zarate Blades, Gerente de Produtos Biológicos Substituto(a)**, em 16/01/2021, às 22:04, 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.



Documento assinado eletronicamente por **Francis Carazzai Reisdorfer, Especialista em Regulação e Vigilância Sanitária**, em 16/01/2021, às 22:05, 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.

Documento assinado eletronicamente por **Andrea Maria Andrade, Especialista em Regulação e**



Vigilância Sanitária, em 16/01/2021, às 22:09, 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.



Documento assinado eletronicamente por **Brenda Gomes Valente, Especialista em Regulação e Vigilância Sanitária**, em 16/01/2021, às 22:10, 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.



Documento assinado eletronicamente por **Suzanila Sanches Silva, Especialista em Regulação e Vigilância Sanitária**, em 16/01/2021, às 22:10, 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 **1292032** e o código CRC **D09D03BC**.