



PARECER Nº 3/2021/SEI/GPBIO/GGMED/DIRE2/ANVISA

Processo nº 25351.900503/2021-61
 Interessado: Fundação Oswaldo Cruz
 Vacina: Vacina Covid-19 (recombinante)

Parecer de avaliação do benefício-risco da Vacina Covid-19 (recombinante) 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 Covid-19 (recombinante), solicitada pela Fundação Oswaldo Cruz, frente à documentação apresentada no expediente Datavisa nº 0095546/21-9, 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	
b) Avaliação de plano de mitigação referente a potenciais agentes adventícios	Sim	
c) Caracterização da substância ativa	Sim	
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	Parcialmente	Não foram fornecidas informações dos lotes a serem utilizados durante o uso emergencial, incluindo comparabilidade analítica. Apenas lotes fabricados pelo Serum Institute of India Pvt. Ltd. (SIIPL) foram considerados para o uso emergencial, contudo a empresa apresentou comparabilidade com outros fabricantes, para os quais pretende-se solicitar o registro em breve. Esta comparabilidade incluiu lotes clínicos fabricados pela AstraZeneca e lotes de SIIPL. O exercício de comparabilidade apresentado foi considerado incompleto.
f) Lista tabular de todos os estudos clínicos e números de lotes de vacina usados em	Sim	

	cada estudo, incluindo genealogia da 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	Parcialmente	Não foi apresentada validação método de espectroscopia (UV) para determinação da concentração de partículas virais na DS e no DP.
	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	Parcialmente	Não foi esclarecido se os dados de estabilidade parciais apresentados dos lotes fabricados em SIIPL correspondem aos dos lotes de uso emergencial.
	i) Especificações de qualidade acompanhadas de justificativa quanto a sua adequabilidade	Sim	O método de espectroscopia (UV) para determinação de concentração de partículas virais não foi considerado adequado.
	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 aplicável.	Apenas lotes fabricados pelo Serum Institute of India Pvt. Ltd. (SIIPL) foram considerados para o uso emergencial.
VII	Relatório de estudos pré-clínicos de segurança e imunogenicidade	Sim	
VIII	Relatório de imunogenicidade (dados clínicos)	Sim	
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	Sim	
X	Relatórios de validação dos ensaios bioanalíticos utilizados para avaliar os desfechos do estudo clínico de fase 3	Sim	
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 para detecção de eventos adversos tardios, justificando o período proposto	Sim	
XII	Dados de segurança dos estudos de fase 3 referentes a um seguimento mediano de,	Sim	

	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		
XIII	Dados de eficácia e de segurança de análises de subgrupos por status de infecção prévia e por faixas etárias	Sim	
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	

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 petição se refere à solicitação de autorização para uso emergencial da vacina covid-19 (recombinante), em um total de dois milhões de doses, a serem importadas do fabricante Serum Institute of India Pvt. Ltd., como produto acabado armazenado em frasco-ampola contendo 10 doses, para uso exclusivo do Programa Nacional de Imunização, concentrando-se, em razão do limitado número de doses, nos integrantes dos grupos prioritários, conforme classificação descrita no Plano Nacional de Operacionalização da Vacinação Contra a Covid-19.

II- A Anvisa se reuniu com a Fiocruz e a empresa AstraZeneca em 5 ocasiões (29/12/2020, 30/12/2020, 04/01/2021, 05/01/2021 e 07/01/2021). Além disso, foram prestados inúmeros esclarecimentos por e-mail antes da formalização do pedido.

III- Autorização de Uso Emergencial foi concedida pelos Órgãos Regulatórios do Reino Unido, da Argentina e da Índia, contudo, não foi possível verificar se se trata da mesma vacina fabricada no mesmo local e sob as mesmas condições.

IV- A Anvisa concedeu autorização *ad referendum* para a importação dessa quantidade de vacinas, conforme Ofício nº 3321/2020/SEI/GADIP-CG/ANVISA. A empresa argumenta que a quantidade de doses a serem importadas é inferior ao que o cenário nacional demanda. Por outro lado, a reduzida quantidade garante que sua aplicação, no âmbito do PNI, concentre-se nos grupos prioritários, conforme classificação atribuída pelo Ministério da Saúde. A aplicação da vacina restrita aos integrantes desse grupo, no âmbito do uso emergencial, apresenta, em tese, resultado notoriamente favorável para a relação benefício x risco. Isso ocorre em razão da situação de fragilidade imunológica ou da exposição constante ao vírus em que se encontram as pessoas pertencentes a esse grupo de classificação, especialmente quando comparados com os demais grupos. É pertinente considerar ainda que idosos representam, de acordo com números divulgados em veículos de comunicação, aproximadamente 74% dos óbitos causados pela Covid-19. Assim, com o uso emergencial contemplando esse grupo, obtém-se não apenas a proteção de camada significativamente vulnerável ao vírus, objetivo principal do uso excepcional pretendido, mas também a redução da demanda por profissionais, leitos e recursos do Sistema Único de Saúde disponíveis, os quais, por vezes, se aproximam da disponibilidade máxima em alguns locais.

V- Segundo argumentação empresa, os números recentes da Covid-19 no Brasil se aproximaram, em dezembro de 2020, das máximas registradas durante a pandemia, em especial os números de casos e de óbitos alcançados entre julho e setembro de 2020. A gravidade dessa situação é acentuada em alguns municípios por se aproximar da insuficiência do número de profissionais de saúde, bem como de leitos, materiais e equipamentos disponíveis. Nesse cenário preocupante, alguns grupos são significativamente mais atingidos, seja pela baixa resistência imunológica, seja pela proximidade constante com pessoas infectadas, aqui inseridos profissionais de saúde, população indígena aldeada maior de 18 anos e idosos institucionalizados. Por outro lado, os dados já obtidos com os estudos clínicos em curso, compartilhados com essa Agência em razão do processo de submissão contínua, permitem concluir pelo cumprimento dos requisitos de segurança e eficácia adotados como aceitáveis pela Anvisa e pela Organização Mundial de Saúde. Tem-se, portanto, um cenário que confronta a segurança e a eficácia do medicamento, identificadas em níveis aceitáveis, com a fragilidade frente ao vírus presente nos grupos prioritários definidos pelo Plano Nacional de Operacionalização da Vacinação Contra a Covid-19, conduzindo à conclusão pelo resultado favorável que se extrai da relação benefício x risco.

2. Análise

A documentação apresentada inicialmente foi considerada completa após a triagem. Contudo, durante a análise foi necessária a solicitação de alguns esclarecimentos e documentos à empresa. Os referidos esclarecimentos e/ou documentos foram solicitados por e-mail (enviado em 12-01-2021) e formalizados por meio do Ofício nº 0177160214 em 14-01-2021. As respostas aos questionamentos foram apresentadas à GPBIO por e-mail em 14-01-2021 e 15-01-2021 e aditadas ao processo em 15-01-2021, Aditamento nº 0197766/21-4.

A avaliação técnica da vacina covid-19 (recombinante) já estava sendo realizada por meio do procedimento de submissão contínua. Dessa forma, a análise técnica da vacina para uso emergencial considerou a documentação presente no processo nº 25351.092992/2020-96 e aditamentos afins, de submissão contínua, assim como a apresentada no expediente nº 0095546/21-9, o que gerou o Relatório Técnico (1299186), no qual este parecer é baseado. As informações detalhadas sobre o que foi apresentado e analisado estão no referido Relatório.

Sobre o tema de bula e rotulagem da vacina a ser utilizada no uso emergencial, em atendimento ao item XVII do no Guia nº 42/2020, a empresa apresentou um modelo de etiqueta de cartucho, em conformidade com a RDC nº 400/2020. Contudo, não ficou claro se o produto receberá esta nova rotulagem no Brasil, e se haveria uma etapa de re-rotulagem para os lotes importados do Serum Institute of India Pvt. Ltd.

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

3.1. Da qualidade

A vacina para a qual foi solicitada uso emergencial é totalmente produzida na empresa Serum Institute of India Pvt. Ltd. (SIPL), localizada na Índia, sendo, portanto, diferente daquela apresentada para avaliação no procedimento de submissão contínua e a que se pretende registrar.

A avaliação de benefício-risco da qualidade pode ser consultada no Relatório Técnico (1299186) - 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 (1299186) - Seção 6 - AVALIAÇÃO RISCO/BENEFÍCIO, Sub-seção 6.2 Eficácia e Segurança.

3.3 Avaliação Global

Com relação à qualidade da vacina COVISHIELD (SII-ChAdOx1 nCoV-19) produzida pelo SIPL, foram apresentados de forma satisfatória a maioria dos 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, foram identificados alguns riscos e incertezas sobre o produto, que merecem ser pontuados:

- Banco de semente mestre de vírus em SIIPL: o banco de semente mestre de vírus em SIIPL é diferente do banco de semente mestre de vírus da AZ – risco: produtos com características diferentes, com perfis de eficácia e segurança diferentes; por outro lado, embora diferentes, ambos os bancos foram devidamente caracterizados pela AZ, mitigando o risco de resultarem em produtos diferentes;

- Diferenças nos métodos e especificações (caracterização, liberação e estabilidade): testes não realizados pelo SIIPL – cromatografia AEX (DS e DP), partículas subvisíveis (DP), polissorbato 80 (DS e DP) - risco: produto com concentração insuficiente de partículas virais por dose de vacina – possibilidade de alteração do perfil de eficácia; presença de impurezas – possibilidade de maior reatogenicidade, alteração do perfil de segurança;

- Validações analíticas:

- ausente para o método de espectroscopia UV – risco: método impreciso: possibilidade de produto com concentração insuficiente de partículas virais por dose, com alteração do perfil de eficácia. **Este é um ponto crítico;**
- validação dos métodos de filtração por membrana (para esterilidade) e método cinético turbidimétrico (para endotoxinas), mas informam que também realizam método de inoculação direta (para esterilidade) e Gel-Clot (para endotoxinas), ambos sem validação: não há informação sobre quais métodos de fato são realizados – risco: possibilidade de liberação de produto com níveis não aceitáveis de endotoxinas ou produto não estéril – possibilidade de maior reatogenicidade, EAGs, alteração do perfil de segurança. **Este é um ponto crítico**, especialmente porque a empresa fabricante não havia apresentado a validação da etapa de filtração esterilizante do processo de fabricação. Risco parcialmente mitigado com a avaliação de esterilidade pelo INCQS quando da liberação dos lotes importados. A avaliação deste ponto pela Diretoria Colegiada deve também considerar a manifestação da GGFIS, uma vez que outros aspectos podem ser abordados por essa área técnica, inclusive de mitigação de risco.

- CoA dos lotes de uso emergencial ausentes: desconhecimento sobre os resultados dos testes de liberação da vacina – risco: possibilidade de liberação de produto com resultados no limite ou fora de especificação. Risco mitigado com a avaliação dos certificados pelo INCQS quando da liberação dos lotes importados.

Com relação à eficácia e segurança da vacina, foram apresentados dados clínicos obtidos de uma análise interina integrada de 4 estudos clínicos conduzidos no Brasil, Reino Unido, e África do Sul, para dar suporte à utilização da vacina ChAdOx1 nCoV19 (AZD1222) para imunização ativa de adultos com idade a partir dos 18 anos para a prevenção de COVID-19. Os dados apresentados demonstram que a eficácia global da vacina é de 70,42% para a prevenção da COVID-19, com Intervalo de Confiança (IC) de 95,84% de 54,84% a 80,63%. Dessa forma os resultados de eficácia atendem aos critérios de eficácia estabelecidos no Guia nº 42/2020 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 Covid-19.

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. Algumas incertezas clínicas existem, como a duração da proteção, perfil de segurança e possibilidade de indução de doença respiratória agravada pela vacina, eficácia em idosos e contra formas graves da Covid-19 e eficácia relacionada aos intervalos de doses. Dados adicionais deverão ser gerados para sanar as incertezas existentes.

Considerando a situação de Pandemia Covid-19, o perfil de eficácia e segurança da vacina ChAdOx1 nCoV19 (AZD1222) demonstrados são considerados aceitáveis para a indicação proposta.

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 COVID-19 (recombinante), produzida por WuXi e Fiocruz, está em processo de análise (submissão contínua), no entanto trata-se em sua maioria de uma documentação distinta (em termos de qualidade) da apresentada pelo SIIPL (em 08-01-2021).

Estas foram as análises e considerações da GPBIO.



Documento assinado eletronicamente por **Francis Carazzai Reisdorfer, Especialista em Regulação e Vigilância Sanitária**, em 16/01/2021, às 14:09, 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 **Suzanila Sanches Silva, Especialista em Regulação e Vigilância Sanitária**, em 16/01/2021, às 14:10, 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 **Carolina Damas Rocha Zarate Blades, Gerente de Produtos Biológicos Substituto(a)**, em 16/01/2021, às 14:40, 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 14:43, 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 14:50, 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 **Gustavo Mendes Lima Santos, Gerente-Geral de Medicamentos e Produtos Biológicos**, em 16/01/2021, às 14:54, 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 **1292136** e o código CRC **70CCC6B5**.