



CORONAVÍRUS • COVID - 19 • VACINA

Registro da vacina covid-19 (recombinante)

Gerência de Avaliação de Produtos Biológicos
Gerência-Geral de Medicamentos e Produtos Biológicos

Descrição da Vacina

- Desenvolvida pela Universidade de Oxford em parceria com a AstraZeneca;
- Seu insumo farmacêutico ativo biológico é composto por vetor adenovírus recombinante de chimpanzé não replicante, que expressa a proteína S do vírus Sars-Cov-2.
- Suspensão injetável em embalagem contendo 2,5 mL (5 doses) por frasco. Cada dose contém 5×10^{10} partículas virais .

Indicação Terapêutica, Posologia e Contraindicação

- Imunização ativa de indivíduos a partir de 18 anos de idade para a prevenção da doença do coronavírus 2019 (COVID-19).
- Uma dose de 0,5 mL por via intramuscular (IM) seguida por uma segunda dose de 0,5 mL 4 a 12 semanas após a primeira dose.
- Hipersensibilidade ao princípio ativo ou a qualquer dos excipientes da Vacina.



CORONAVÍRUS • COVID - 19 • VACINA

Cenário Regulatório Internacional

- Aprovada para uso emergencial ou em registro condicional em diversos locais, dentre eles Reino Unido e União Europeia.



CORONAVÍRUS • COVID - 19 • VACINA

Histórico do produto na Anvisa

- Documentação técnica avaliada inicialmente pelo procedimento de submissão contínua.
- Houve pedido de uso emergencial para a vacina fabricada na Índia.
- Solicitação de registro submetida em 29/01/2021 pela Fiocruz.

Processo de registro

- O processo deve cumprir com a RDC nº 55/2010, que estabelece a documentação técnica que deve ser apresentada para a avaliação do pedido de registro de produtos biológicos.
- Demonstração de qualidade, eficácia e segurança na população-alvo pretendida.
- Possibilidade de registro condicional pela RDC nº 415/2020, mediante termo de compromisso.



REGISTRO

VACINA

ASTRAZENECA / FIOCRUZ



2/7/2020

1/10/2020

7/12 - 11/12/20

23/12/2020

29/1/2021

29/1/2021

12/3/2021

ESTUDO

PACOTE DE DOCUMENTOS

INSPEÇÃO

CERTIFICAÇÃO

PEDIDO DE REGISTRO

INÍCIO DA ANÁLISE

REGISTRO



Anvisa autoriza ensaios clínicos de fase III da vacina

Anvisa recebe primeiro pacote de dados vacina da AstraZeneca

Anvisa realiza inspeção na fábrica da AstraZeneca na China

Anvisa publica a Certificação de Boas Práticas de Fabricação da AstraZeneca

Anvisa recebe pedido de registro definitivo da vacina de Oxford/Fiocruz

Anvisa realiza a avaliação do registro

prazo: até 60 dias

—●— Etapa em andamento
— Etapa finalizada



CORONAVÍRUS • COVID - 19 • VACINA

Tecnologia Farmacêutica e Qualidade



CORONAVÍRUS • COVID - 19 • VACINA

Cadeia Produtiva

Razão Social	Operação	CBPF
WuXi Biologics Co., Ltd ^b 108 Meiliang Road Mashan Binhu District WuXi Jiangsu 214092 China	Fabricação da substância ativa (DS)	Resolução – RE n°5379, de 23/12/2020.
Fundação Oswaldo Cruz- FIOCRUZ Instituto de Tecnologia em Imunobiológicos – Bio- Manguinhos Av. Brasil, 4365 – Manguinhos- Rio de Janeiro- Brasil 21045-900	Fabricação do produto terminado	Resolução – RE 1203, de 13/05/2019.

Principais Aspectos do Desenvolvimento Avaliados pela Anvisa

- Caracterização da substância ativa, processo de fabricação, estratégia de controle do processo, comparabilidade entre locais de fabricação iniciais (desenvolvimento clínico) e finais, controle de qualidade, estabilidade, condições de transporte.

Estabilidade do Produto Terminado

- Prazo de validade provisório de 6 meses quando armazenado entre 2°C e 8°C e protegido da luz.
- Após aberto:
 - 6 horas em temperatura ambiente, até 30°C
 - 48 horas sob refrigeração (2°C a 8°C).



CORONAVÍRUS • COVID - 19 • VACINA

Estudos Não-Clínicos e Clínicos

Desenvolvimento clínico do produto

- Foram conduzidos todos os estudos não clínicos esperados para a vacina em questão.
 - Não foram identificadas questões maiores de segurança que impedissem o prosseguimento da avaliação da vacina na etapa clínica.
 - Não foram identificadas preocupações de segurança que ensejassem uma investigação específica.

Desenvolvimento clínico do produto

- Eficácia e segurança avaliada em 4 estudos principais:
 - estudo de Fase I/II, COV001, em adultos saudáveis de 18 a 55 anos de idade no Reino Unido;
 - estudo de Fase II/III, COV002, em adultos ≥ 18 anos de idade (incluindo idosos) no Reino Unido;
 - estudo de Fase III, COV003, em adultos ≥ 18 anos de idade (incluindo idosos) no Brasil; e
 - estudo Fase I/II, COV005 em adultos entre 18 a 65 anos de idade na África do Sul.



CORONAVÍRUS • COVID - 19 • VACINA

Desenvolvimento clínico do produto - eficácia

População	vacina covid-19 (recombinante)		Controle		Eficácia da Vacina % (IC)
	N	Número de casos de COVID-19, n (%)	N	Número de casos de COVID-19, n (%)	
<i>População de análise primária</i>	5.807		5.829		
Casos de COVID-19		30 (0,52)		101 (1,73)	70,42 (54,84; 80,63) ^a
Hospitalizações ^b		0		5 (0,09)	
Doenças graves ^c		0		1 (0,02)	
<i>Qualquer dose</i>	10.014		10.000		
Casos de COVID-19 após a dose 1		108 (1,08)		227 (2,27)	52,69 (40,52; 62,37) ^d
Hospitalização após a dose 1 ^b		2 (0,02) ^e		16 (0,16)	
Doença grave após a dose 1 ^c		0		2 (0,02)	

A eficácia é atualmente demonstrada com mais certeza para intervalos de dosagem de 8 a 12 semanas.



CORONAVÍRUS • COVID - 19 • VACINA

Desenvolvimento clínico do produto

Eficácia em subgrupos:

- Brasil: 64,2% (30,6%-81,5%)
- Indivíduos com comorbidades: 73,4% (IC 95% 48,5 - 86,3).
- Indivíduos ≥ 65 anos: dados limitados de estudos clínicos.
Estudos pós-autorização indicam boa efetividade em idosos a partir da primeira dose.



Desenvolvimento clínico do produto

Avaliação de segurança:

- Perfil de reatogenicidade tipicamente leve a moderado, com resolução dentro de poucos dias após a administração.
- As reações adversas locais mais frequentemente reportadas foram sensibilidade no local da injeção (> 60%) e dor no local da injeção (>50%)
- Reações adversas sistêmicas mais comuns: cefaleia, fadiga (> 50%); mialgia, mal estar (> 40%); pirexia, calafrios (> 30%); e artralgia e náusea (> 20%).
- A maioria das reações adversas foi de intensidade leve a moderada e usualmente resolvida.
- Em comparação com a primeira dose, as reações adversas reportadas após a segunda dose foram mais leves e menos frequentes.



CORONAVÍRUS • COVID - 19 • VACINA

Incertezas, conclusões e termo de compromisso



Incertezas sobre a avaliação de qualidade

- Dados ainda estão sendo gerados para subsidiar o processo de fabricação em larga escala nos locais aprovados para o registro.
- Necessidade de confirmação do prazo de validade do produto em escala comercial.

Incertezas sobre os benefícios e os riscos

- Eficácia e segurança no longo prazo
- Eficácia em idosos
- Eficácia relacionada ao intervalo de doses – maior incerteza em intervalos mais curtos
- Eficácia relacionada a dose única
- Eficácia para formas graves
- Eficácia e segurança em populações especiais: crianças, adolescente, gestantes e indivíduos imunossuprimidos
- Há incertezas sobre a eficácia da vacina contra novas variantes do coronavírus.

Conclusão benefício-risco

- Considerando:
 - Os resultados de eficácia e segurança robustos;
 - Necessidade de sua disponibilização de forma urgente à população;
 - Dever da Anvisa de proteger a saúde da população;
- Conclui-se que:
 - Os dados apresentados até o momento dão suporte para o registro do produto, não se vislumbrando um risco à saúde da população relacionado aos dados faltantes no momento que seja superior à não utilização da vacina.



CORONAVÍRUS • COVID - 19 • VACINA

Termo de compromisso

Item	Descrição	Data do Cumprimento para a Anvisa
1º	A fim de garantir a qualidade consistente do produto, o detentor do registro deve fornecer dados complementares sobre estabilidade, caracterização, qualificação de insumos e validação de processo de fabricação da substância ativa fabricada na empresa Wuxi Biologics.	31/Maio/2021
2º	A fim de garantir a qualidade consistente do produto terminado, o detentor do registro deve fornecer dados complementares sobre comparabilidade e validação de processo de fabricação do produto terminado fabricado pela Fiocruz/Bio-Manguinhos.	31/Maio/2021
3º	A fim de confirmar o prazo de validade do produto terminado, o detentor do registro deve fornecer de maneira periódica, resultados de estabilidade do produto terminado fabricado pela Fiocruz/Bio-Manguinhos.	Resultados mensais até completar 6 meses
4º	A fim de confirmar a eficácia e segurança da vacina COVID-19 AstraZeneca, o detentor do registro deve fornecer os relatórios finais e a análise final combinada dos estudos clínicos COV001/2/3/5.	10/Junho/2022



CORONAVÍRUS • COVID - 19 • VACINA

Termo de compromisso

Item	Descrição	Data do Cumprimento para a Anvisa
5º	A fim de complementar o perfil benefício-risco observado para a vacina, o detentor do registro deve fornecer a análise primária e o relatório final do estudo D8110C00001.	30/Abril/2021 (análise primária) 31/Março/2024 (relatório final)
6º	A fim de complementar o perfil benefício-risco observado para a vacina, o detentor do registro deve fornecer os relatórios interinos e finais dos estudos clínicos em andamento (D8110C00002, COV004 e COVISHIELD).	De março de 2021 a 2022.
7º	A fim de complementar as informações de validação do ensaio de neutralização utilizado nos estudos clínicos, o detentor do registro deve submeter a reavaliação dos critérios de aceitação do ensaio de <i>live neutralization</i> pela Public Health England.	31/Março/2021
8º	A fim de avaliar o impacto das novas cepas variantes emergentes do vírus Sars-Cov-2, com importância epidemiológica para o Brasil, o detentor do registro deve apresentar um plano de monitoramento para avaliação do desempenho da vacina.	Plano de Monitoramento: 31/Março/2021 Dados da variante P.1: 11/06/2021

Agência Nacional de Vigilância Sanitária - Anvisa



www.gov.br/anvisa