



CORONAVÍRUS • COVID - 19 • VACINA

**RELATÓRIO - BASES TÉCNICAS PARA
DECISÃO DO USO EMERGENCIAL,
EM CARÁTER EXPERIMENTAL DE
VACINAS CONTRA A COVID-19**



Sumário

1	PREÂMBULO	3
2	HISTÓRICO	5
3	INTRODUÇÃO	6
4	ANÁLISE	12
4.1	CENÁRIO INTERNACIONAL	14
4.1.1	Janssen-Cilag	15
4.2	CARACTERÍSTICAS DA VACINA	16
4.3	DADOS DE BOAS PRÁTICAS DE FABRICAÇÃO	17
4.4	DADOS DE FARMACOVIGILÂNCIA	19
4.4.1	Plano de Gerenciamento de Risco	19
4.5	DADOS DE EFICÁCIA E SEGURANÇA	21
5	DA DELIBERAÇÃO	24
6	DA DECISÃO	25



1 PREÂMBULO

Considerando a finalidade institucional da ANVISA de promover a proteção da saúde da população, bem como suas atribuições legais, conforme estabelecido no art. 6º e nos incisos III, VII e IX do art. 7º da Lei n.º 9.782, de 26 de janeiro de 1999;

Considerando que em 31 de janeiro de 2020, seguindo recomendação do Comitê de Emergência, a OMS declarou Emergência de Saúde Pública de Importância Internacional (ESPII) para o 2019-nCoV;

Considerando que em 4 de fevereiro de 2020, foi publicada a Portaria nº 188, de 3 de fevereiro de 2020, que declarou Emergência em Saúde Pública de Importância Nacional (ESPIN), em decorrência de casos suspeitos da Infecção Humana pelo novo Coronavírus (SARS- CoV-2);

Considerando a Resolução da Diretoria Colegiada- RDC nº 475 de 10 de março de 2021, que estabelece os procedimentos e requisitos para submissão de pedido de autorização temporária de uso emergencial (AUE), em caráter experimental, de medicamentos e vacinas para Covid-19 para o enfrentamento da emergência de saúde pública de importância nacional decorrente do surto do novo coronavírus (SARS-CoV-2);

Considerando as recomendações constantes no Guia nº 42/2020 que trata dos requisitos mínimos para submissão de solicitação de autorização temporária de uso emergencial, em caráter experimental, de vacinas Covid19 e ainda a Instrução Normativa nº 77, de 2020 que dispõe sobre o procedimento de submissão contínua de dados técnicos para o registro de vacinas Covid-19;

Considerando a publicação da Lei nº 14.124 de 10 de março de 2021 e da RDC nº 475 de 10 março de 2021, que estabelece os procedimentos e requisitos para submissão de pedido de autorização temporária de uso emergencial (AUE), em caráter experimental, de medicamentos e vacinas para Covid-19 para o enfrentamento da emergência de saúde pública de importância nacional decorrente do surto do novo coronavírus (SARS-CoV-2);



Considerando a necessidade de constante aperfeiçoamento das atividades de vigilância sanitária em função do contexto epidemiológico internacional, bem como o objetivo de dar celeridade à disponibilização de vacinas para auxiliar na prevenção e no tratamento dos efeitos individuais e coletivos da pandemia da Covid-19, a Anvisa, como órgão regulador do Estado brasileiro, expressa neste relatório as bases técnicas para a decisão da Anvisa quanto à autorização temporária de uso emergencial, em caráter experimental, do processo submetido na Agência, referente a vacina contra a Covid-19:

- **Janssen-Cilag**

Janssen Covid-19 Vaccine (Ad26.COVS.S) - Vacina covid-19 (recombinante)

Processo: 25351.234041/2021-81

Fabricantes:

Fabricantes do IFA:

- Janssen Vaccines & Prevention B.V. - EUA
- Janssen Biologics B.V. - EUA
- Emergent Manufacturing Operations Baltimore LLC – EUA

Fabricantes do Produto Acabado:

- Gran River Aseptic manufacturing – EUA
- Catalent Indiana LLC – EUA
- Aspen SVP Pty Ltd - África do Sul

Fabricantes - Embalagem Secundária:

- Packaging Coordinators LLC – EUA
- Catalent Indiana LLC – EUA
- Aspen SVP Pty Ltd - África do Sul
- Janssen Pharmaceutica NV - Bélgica



2 HISTÓRICO

Em 31 de dezembro de 2019, a Organização Mundial de Saúde (OMS) foi informada de um conjunto de casos de pneumonia de causa desconhecida detectados na cidade de Wuhan, província de Hubei, na China. O novo vírus, Coronavírus, SARS-COV-2, foi identificado como o vírus responsável pelos casos, em 7 de janeiro de 2020.

Na data de 22 de janeiro de 2020, entrou em funcionamento o Centro de Operações de Emergência - Coronavírus, coordenado pelo Ministério da Saúde, do qual a Anvisa passou a ser integrante.

A Anvisa instituiu, por meio da Portaria nº 74, de 27 de janeiro de 2020, um Grupo de Emergência em Saúde Pública para condução das ações da Agência, no que diz respeito ao novo Coronavírus. A Agência também participa como membro do Grupo Executivo Interministerial de Emergência em Saúde Pública de Importância Nacional e Internacional - GEI-ESPII, estabelecida pelo Decreto nº 10.211, de 30 de janeiro de 2020.

Em 31 de janeiro de 2020, seguindo recomendação do Comitê de Emergência, a OMS declarou Emergência de Saúde Pública de Importância Internacional (ESPII).

Em seguida, na data de 4 de fevereiro de 2020, o Ministério da Saúde publicou a Portaria nº 188, de 3 de fevereiro de 2020, que declarou Emergência em Saúde Pública de importância Nacional (ESPIN), em decorrência da Infecção Humana pelo novo Coronavírus.

Na sequência, em 7 de fevereiro de 2020, foi publicada a Lei nº 13.979, de 6 de fevereiro de 2020, *que dispõe sobre as medidas para enfrentamento da emergência de saúde pública de importância internacional decorrente do Coronavírus.*

Durante todo o ano de 2020, muitas medidas e estratégias foram discutidas resultando na publicação de várias Resoluções de Diretoria Colegiada com caráter temporário e procedimentos extraordinários como forma de impedir o desabastecimento e ampliar o acesso a produtos e insumos utilizados no combate e prevenção ao Coronavírus.



Ainda no ano de 2020 foi publicada a Resolução RDC nº 444, de 10 de dezembro 2020, que estabelece 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), revogada pela RDC 475/2021.

Em março de 2021, foi publicada a Lei nº 14.124, que dispôs sobre as medidas excepcionais relativas à aquisição de vacinas e de insumos e à contratação de bens e serviços de logística, de tecnologia da informação e comunicação, de comunicação social e publicitária e de treinamentos destinados à vacinação contra a covid-19 e sobre o Plano Nacional de Operacionalização da Vacinação contra a Covid-19.

Nos termos da referida Lei, a ANVISA publicou a RDC nº 475, de 10 de março de 2021, que atualizou a RDC nº 444/2020, e estabeleceu os procedimentos e requisitos para submissão de pedido de autorização temporária de uso emergencial (AUE), em caráter experimental, de medicamentos e vacinas para Covid-19 para o enfrentamento da emergência de saúde pública de importância nacional decorrente do surto do novo coronavírus (SARS-CoV-2) e a RDC nº 476, de 10 de março de 2021, que estabeleceu os procedimentos e requisitos para submissão de pedido de autorização excepcional e temporária para importação e distribuição de medicamentos e vacinas para Covid-19 para o enfrentamento da emergência de saúde pública de importância nacional decorrente do surto do novo coronavírus (SARS-CoV-2).

3 INTRODUÇÃO

A COVID-19 é uma doença causada pelo novo Coronavírus, denominado SARS-CoV-2, que apresenta um espectro clínico variando de infecções assintomáticas a quadros graves. O atual cenário epidemiológico revelou a necessidade de novas abordagens para disponibilizar alternativas terapêuticas em tempo hábil, reconhecendo que pacientes, profissionais de saúde e governantes estão dispostos a tolerar riscos maiores, especialmente os riscos de não ter todo o conhecimento necessário sobre a alternativa terapêutica, quando a morbidade da doença é significativa.



CORONAVÍRUS • COVID - 19 • VACINA

Até a data de 31 de março de 2021 o Brasil registrou 317.646 óbitos por Covid-19 e 12.658.109 casos confirmados de infecção por SARS-CoV-2, de acordo com os dados publicados pelo consórcio de veículos de imprensa a partir dos dados coletados das Secretarias Estaduais de Saúde.

Desde o surgimento e a rápida disseminação do SARS-CoV-2, seguiu-se um rápido incremento de pesquisas e colaboração global entre cientistas, universidades, governos e fabricantes de imunobiológicos, unidos na corrida para obter em tempo recorde informações sobre a COVID-19. A sequência genética do SARS-CoV-2, agente etiológico da COVID-19, foi obtida por pesquisadores chineses em 07 de janeiro e publicada em 11 de janeiro de 2020, com amplo acesso aos pesquisadores de todo o mundo.

Cientistas em todo o mundo têm atuado para favorecer o desenvolvimento de vacinas seguras e eficazes. Com base no conhecimento sobre vacinas para outras patologias virais e os dados dos ensaios clínicos em andamentos, a comunidade científica acredita que a vacina pode ajudar a evitar a proliferação e os danos graves da COVID-19, como também pode proteger o indivíduo e o coletivo, particularmente, as pessoas com risco aumentado de desenvolver as formas graves da COVID-19.

As vacinas são produtos biológicos que funcionam com base num conceito simples e bem estabelecido: mimetizar a reação imune fisiológica, oferecendo ao sistema imunológico humano o estímulo necessário para que se desenvolva a imunidade sem que o indivíduo tenha que se expor aos riscos da infecção natural.

A imunidade adquirida após a infecção pelo COVID 19 pode ser uma proteção natural, no entanto a evidência atual sugere que a reinfecção pelo COVID 19 é incomum nos 90 (noventa) dias após a infecção inicial. A comunidade científica não sabe ao certo quanto tempo dura essa proteção, e o risco de doenças graves e morte por COVID-19 supera em muito qualquer benefício da imunidade natural.



CORONAVÍRUS • COVID - 19 • VACINA

É certo, que a vacinação contra a COVID-19 será uma ferramenta importante para ajudar a conter a pandemia, ainda que o uso de máscaras e o distanciamento social ajudem a reduzir a chance de se expor ao vírus ou de transmiti-lo a outras pessoas, sabemos que essas medidas não são suficientes. Assim, as vacinas com suas respostas imunológicas são essenciais para proteger o indivíduo e o coletivo, ou seja, o enfretamento dessa pandemia requer o uso de todas as ferramentas que possam ser disponibilizadas.

A vacinação contra a COVID-19 ajudará a proteção individual e coletiva, destacando nessa questão em particular, a importância e a prioridade mundial da vacinação dos profissionais de saúde, pois há evidências de infecções pelo SARS-CoV-2 entre os profissionais de saúde, além disso, destaca-se o papel essencial que eles desempenham na atenção à saúde dos pacientes. Portanto, o acesso precoce à imunização é fundamental para garantir a saúde e a segurança dessa força de trabalho essencial para o Brasil, protegendo não apenas os mesmos, mas também seus pacientes, famílias, comunidades e a saúde geral de nosso país.

Ainda que alguns países possam ter implementado o uso das vacinas para COVID 19, com base nos dados de segurança e imunogenicidade, o objetivo do desenvolvimento das vacinas é obter evidência direta da sua eficácia para a proteção individual, possibilitando uma resposta coletiva contra a infecção pelo novo Coronavírus (SARS-CoV-2). A OMS sugeriu que uma demonstração clara de eficácia (em uma base populacional), com estimativa de resposta superior a 50% deve ser um critério mínimo aceitável para qualquer vacina contra a COVID-19, além disso, a eficácia pode ser avaliada em relação aos estágios diferentes da doença, da sua eliminação e transmissão. Esta definição é necessariamente inespecífica e reflete as complexidades da avaliação da eficácia clínica de vacinas candidatas no contexto desse novo vírus.

Assim, uma vacina contra o COVID-19 capaz de reduzir qualquer um desses elementos pode contribuir para o controle da doença, onde não há medicamentos profiláticos eficazes e poucos tratamentos disponíveis.



CORONAVÍRUS • COVID - 19 • VACINA

Vários métodos são usados para desenvolver novas vacinas. É certo que a avaliação da eficácia de uma vacina é complexa para muitas doenças, mas particularmente no caso do SARS-CoV-2, onde a compreensão fundamental do vírus está evoluindo, o cenário se torna ainda mais desafiador. Várias vacinas estão sendo testadas em todo o mundo, em estudos de fase inicial e algumas vacinas candidatas já estão em estudos de fase 3, que avaliam a eficácia e a segurança. Sabemos que para o Brasil, conhecido por suas especificidades epidemiológicas, os quais envolvem estratégias desafiadoras, é importante que haja as vacinas disponíveis para o enfrentamento da pandemia.

Há diversas plataformas e tecnologias que podem ser relevantes em distintos contextos epidemiológicos. No entanto, as abordagens padronizadas para avaliar diferentes desfechos são importantes para permitir e garantir a confiabilidade das informações técnicas das diversas vacinas. Os ensaios clínicos se consolidaram como método de escolha para avaliação dessas intervenções, cada fase do ensaio clínico baseia-se em dados das fases anteriores e examina componentes de segurança e eficácia, assim os benefícios conhecidos e potenciais de uma vacina devem superar os riscos.

No Brasil, de acordo com o Regulamento Sanitário para a realização de ensaios clínicos com medicamentos no país, o Dossiê de Desenvolvimento Clínico de Medicamento (DDCM) é o compilado de documentos a ser submetido à Anvisa com a finalidade de se avaliar as etapas inerentes ao desenvolvimento de uma vacina experimental visando à obtenção de informações para subsidiar o registro e em tempos de pandemia, a autorização de uso emergencial e temporária de vacinas contra a COVID-19 que estão em fase experimental.

Na condução dos ensaios clínicos, a confirmação da infecção pelo SARS-CoV-2, é normalmente realizada por meio do resultado do exame RT-PCR é um desfecho primário apropriado para estudos de eficácia de vacinas, com uma estimativa resposta de pelo menos 50% de eficácia para ensaios controlados por placebo. No entanto, a proteção



contra a doença grave e morte é difícil de avaliar em ensaios clínicos de fase 3, devido ao número de participantes necessários. Em vez disso, os dados para abordar este parâmetro podem estar disponíveis apenas em grandes ensaios de fase 4 ou estudos epidemiológicos feitos após a implantação generalizada de uma vacina.

Estudos de farmacovigilância solidamente estabelecidos garantem a avaliação contínua da segurança da vacina, não obstante, mais estudos sobre o efeito da vacinação na gravidade da doença devem ser conduzidos, bem como sua capacidade de impedir a transmissão do vírus.

O efeito de uma vacina eficaz no curso da pandemia de SARS-CoV-2 é complexo e há muitos cenários potenciais após a implantação. A capacidade de uma vacina de proteger contra doenças graves e mortalidade é o parâmetro de relevância para a avaliação de eficácia, pois as internações hospitalares e de cuidados intensivos representam uma grande carga para os sistemas de saúde.

Para ajudar a disponibilizar produtos e medicamentos, incluindo vacinas, rapidamente durante a pandemia causada pelo novo Coronavírus, a Anvisa vem atuando para favorecer o acesso aos produtos sujeitos a vigilância sanitária. No caso particular das vacinas, a Agência criou um ambiente regulatório facilitado com instrumentos para regularizar as vacinas desenvolvidas para prevenir a infecção pelo Coronavírus. Os instrumentos regulatórios são: a [Resolução de Diretoria Colegiada RDC nº 475/2021](#) que autorizou o uso emergencial em caráter experimental e o [Guia nº 42/2020](#) que definiu os requisitos mínimos sobre as informações que devem ser submetidas à ANVISA para fins de autorização emergencial e temporária, é um instrumento regulatório não normativo, de caráter recomendatório.

O instrumento da autorização de uso emergencial pode facilitar a disponibilização e o uso das vacinas contra a Covid-19, ainda que não tenham sido avaliadas sob o crivo do registro, desde que cumpram com os requisitos mínimos de segurança, qualidade e eficácia. Esse mecanismo é restrito a um público previamente definido e não substitui o registro sanitário. A modalidade de uso emergencial e



temporário está prevista em regulamento e pode trazer benefícios a determinados e controlados grupos, como medida adicional para o enfrentamento da pandemia.

O procedimento de autorização de uso emergencial avalia a adequação da vacina contra a Covid-19 para o uso durante a atual emergência de saúde pública, permitindo que sejam adotadas estratégias para minimizar o mais rápido possível os impactos dessa pandemia. Entretanto, é importante que nessa avaliação os critérios de qualidade, eficácia e segurança estabelecidos no guia da Anvisa e internacionalmente sejam considerados, bem como a avaliação dos pacotes de dados encaminhados na submissão contínua.

O instrumento da autorização de uso emergencial é um passo fundamental para o acesso às vacinas contra a Covid-19 no Brasil, no entanto deve-se enfatizar a necessidade de um esforço ainda maior na continuidade dos estudos clínicos, no monitoramento e na submissão do pedido de registro no Brasil. Os servidores da Agência estão trabalhando diuturnamente para avaliar todos os dados encaminhados pelas empresas, na expectativa que as vacinas alcancem os padrões de qualidade, segurança e eficácia necessários para o seu uso. Entretanto, ressalta-se a importância de as empresas garantirem o suprimento das vacinas para conter a pandemia, em especial para atender às necessidades das populações prioritárias em todos os lugares do Brasil.

A autorização de uso emergencial não é uma permissão para a introdução no mercado para efeitos de comercialização, distribuição e uso, isto é concedido por meio do registro sanitário, conforme expresso na Lei nº 6360/1976. Esta autorização será válida até que seja expressamente retirada pela Anvisa ou mediante a emissão de uma autorização de uso, distribuição e comercialização completa, ou seja, o registro sanitário.

A Anvisa pode revisar e ajustar as condições para o uso emergencial temporário em resposta a quaisquer resultados que seja considerado relevantes, incluindo, os dados e informações provenientes de outras autoridades reguladoras.



As empresas devem fornecer prontamente à Anvisa quaisquer outros dados, recomendações ou orientações que sejam gerados por eles, ou que de outra forma cheguem ao seu conhecimento, que sejam relevantes para o perfil de benefício/risco da vacina que seja relevante para a segurança e condições de uso. Assim, a empresa deve responder em tempo previamente estabelecido, a todas as solicitações da Anvisa para dados complementares adicionais relacionados ao processo de fabricação, qualidade do produto, eficácia, segurança e qualidade da vacina.

Há a necessidade da manutenção dos controles sanitários, sendo que o descumprimento dos requisitos estabelecidos na RDC nº 475/2021 está sujeita as penalidades previstas na Lei nº 6437/77.

A Anvisa, como órgão regulador do Estado brasileiro, mantém o compromisso de atuar em prol dos interesses da saúde pública. Diante do compromisso da transparência, da emergência e interesse públicos, esta Agência buscou comunicar-se com a sociedade, usando ferramentas para manter e ampliar o conhecimento dos trabalhos desenvolvidos. Ressalta-se as notas disponibilizadas no [Portal da Anvisa](#), o [Quadro de Análises, o andamento da análise das vacinas](#) com o painel dinâmico com as informações sobre o status das análises e as documentações apresentadas pelas empresas, bem como as inúmeras concessões de entrevistas realizadas pelo Gerente Geral de Medicamentos e Produtos Biológicos, Gustavo Mendes.

Deste modo, a contínua atualização das informações permite acompanhar passo a passo o andamento da submissão de documentos e a análise dos pedidos de uso emergencial de vacinas contra a Covid-19.

4 ANÁLISE

A avaliação dos dados foi realizada pelas áreas técnicas da ANVISA, Gerência Geral de Medicamentos e Produtos Biológicos - GG MED, Gerência Geral de Inspeção - GGFIS e Gerência Geral de Monitoramento - GG MON, que consideraram a ameaça



CORONAVÍRUS • COVID - 19 • VACINA

representada pela emergência de saúde pública atualmente presente no Brasil e no mundo, bem como o benefício que pode advir do uso da dessas vacinas em discussão e em deliberação por esta Diretoria Colegiada da Anvisa.

Trata-se da terceira submissão de autorização temporária de uso emergencial, em caráter experimental, de vacina para Covid-19, recebida por esta Agência. Em 24/03/2021 às 19:58h, por meio do sistema DATAVISA, foi protocolada a documentação pela empresa Janssen-Cilag Farmacêutica Ltda.

Às 20:20h do mesmo dia, a Gerência-Geral de Medicamentos e Produtos Biológicos - GGMED, Gerência-Geral de Inspeção e Fiscalização Sanitária - GGFIS e Gerência-Geral de Monitoramento de Produtos Sujeitos à Vigilância Sanitária - GGMON iniciaram suas avaliações simultaneamente, com a urgência que a solicitação requer.

As três áreas técnicas se manifestaram com relação à documentação apresentada, as avaliações estão presentes nos pareceres emitidos pelas gerências gerais e suas versões públicas estão disponíveis em: <https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/noticias-anvisa/2021/anvisa-aprova-uso-emergencial-da-vacina-da-janssen>.

Na presente data, temos o seguinte cenário sobre o andamento da análise da vacina produzida pela Janssen-Cilag:

[Painel dinâmico sobre o andamento da análise das vacinas](#)

Diante dos pareceres técnicos, emitidos por equipe multidisciplinar de servidores especialistas de diferentes áreas da Anvisa e disponíveis nos respectivos processos de submissão, é possível observar que a via regulatória da autorização de uso emergencial estabelecida pela Anvisa envolve uma avaliação rigorosa dos dados de ensaios pré-clínicos, clínicos de fase I, II e III, bem como dados adicionais substanciais sobre segurança, eficácia, qualidade e um plano de gerenciamento de risco. Dessa forma, guiados pela ciência, assim como nas evidências, resultados e informações apresentados até o momento, referentes aos estudos clínicos, qualidade, as boas práticas de



fabricação e monitoramento, os processos foram analisados pelas áreas da Anvisa competentes a cada tema que fizeram as conclusões que serão pontualmente apresentadas.

4.1 CENÁRIO INTERNACIONAL

Esses últimos meses têm sido marcados pelo anúncio da aprovação para uso emergencial ou definitivo de imunizantes contra a Covid-19 em diferentes países. Esse esforço de todos os envolvidos nessa grande conquista traz esperança de que a pandemia será superada e vidas poderão ser salvas com a imunização da população.

A Anvisa, Agência Reguladora do Brasil, também responsável pela aprovação do uso de vacinas, é reconhecida internacionalmente pelo seu trabalho técnico de proteção e promoção da saúde pública. É membro do Comitê Gestor do Conselho Internacional de Harmonização de Requisitos Técnicos para Registro de Medicamentos de Uso Humano (ICH), fórum de discussão e harmonização dos requisitos técnicos para medicamentos em todo o mundo, bem como promoção de cooperações bilaterais e multilaterais com membros de outros países.

Em novembro de 2020, houve a aprovação da Anvisa no Esquema de Cooperação em Inspeção Farmacêutica (PIC/S, do inglês Pharmaceutical Inspection Co-operation Scheme) que aprova/reconhece a capacidade técnica do Brasil em melhorar a qualidade dos medicamentos no País, além de possibilitar o aumento da competitividade das empresas nacionais nos mercados internacionais.

Também sobre a avaliação de vacinas, a Anvisa é pré-qualificada pela OMS. É o reconhecimento do papel da Anvisa na regulação de vacinas, na robustez da avaliação para concessão de registro desses produtos, comparável aos melhores do mundo, possibilitando que a OMS compre vacinas brasileiras para abastecer outros países.

Logo, a Agência mantém canais regulares de comunicação com outras agências regulatórias e organizações internacionais de saúde. A troca rápida de informações sobre questões de segurança pode ocorrer por meio de alertas rápidos. Ademais, a Coalizão Internacional de Autoridades Reguladoras de Medicamentos (International Coalition of Medicines Regulatory Authorities – ICMRA) fornece uma estrutura para a



troca de informações sobre iniciativas e melhores práticas relacionadas às emergências de saúde pública e à Covid-19.

4.1.1 Janssen-Cilag

No cenário internacional, a vacina Janssen Covid-19 foi autorizada:

- **Em 27 de fevereiro de 2021**, a Food and Drug Administration (FDA/EUA) emitiu uma autorização de uso emergencial da terceira vacina para a prevenção da COVID-19, permitindo que a vacina Janssen COVID-19 fosse a terceira a ser distribuída nos Estados Unidos para uso em indivíduos com 18 anos de idade ou mais. Assim, de acordo com a autoridade americana, temos: “Com base na totalidade das evidências científicas disponíveis para o FDA, é razoável acreditar que a vacina Janssen COVID-19 pode ser eficaz na prevenção da COVID-19, e que, quando utilizado nas condições descritas na autorização, os benefícios superam seus riscos conhecidos e potenciais.” (*tradução livre*);
- **Em 05 de março de 2021** a Health Canada autorizou esta vacina como a quarta vacina, sob medida provisória relativa à importação, venda e publicidade para uso de medicamento em relação à COVID-19. De acordo com o Canadá, a vacina foi aprovada para pessoas com 18 anos de idade ou mais. Sua segurança e eficácia em menores de 18 anos ainda não foram estabelecidas.
- **No dia 11 de março de 2021**, a European Medicines Agency (EMA) concedeu a aprovação condicional para a Vacina Janssen Covid 19, como a quarta vacina a receber autorização, em pessoas a partir dos 18 anos de idade. Após uma avaliação completa, o comitê de medicamentos humanos (CHMP) da EMA concluiu por consenso que os dados sobre a vacina eram robustos e atendiam aos critérios de eficácia, segurança e qualidade. A Vacina Janssen COVID-19 foi a quarta vacina recomendada na União Européia para prevenir a COVID-19. “Com este último parecer positivo, as autoridades em toda a União Europeia terão outra opção para combater a pandemia e proteger a vida e a saúde dos seus cidadãos”, disse Emer Cooke, Diretora Executiva da EMA. Destaco que a empresa informou que o pacote 1 apresentado à Anvisa corresponde integralmente às informações submetidas à EMA; e



- Na mesma esteira, **no dia 12 de março**, a Organização Mundial da Saúde (OMS) autorizou a terceira vacina, recomendando o uso emergencial da vacina em todos os países. “Cada recurso novo, seguro e eficaz contra a COVID-19 é mais um passo que nos aproxima ao controle da pandemia”, disse o Diretor-Geral da OMS, Dr. Tedros Adhanom. “Mas a esperança oferecida por esses instrumentos não se concretizará a menos que sejam disponibilizadas a todas as pessoas em todos os países. Exorto os governos e as empresas a cumprirem seus compromissos e a usarem todas as soluções à sua disposição para aumentar a produção, de modo que essas ferramentas se tornem bens públicos verdadeiramente globais, disponíveis e acessíveis a todos, e uma solução compartilhada para a crise global.” *(tradução livre)*

4.2 CARACTERÍSTICAS DA VACINA

Nome da vacina: Janssen COVID-19 Vaccine

Forma Farmacêutica: suspensão líquida estéril multidose

- **Indicação proposta:** Vacina COVID-19 (Ad26.COV2-S, recombinante) é indicada para imunização ativa para prevenir COVID-19 causado por SARS-COV-2 em indivíduos com 18 anos ou mais.

- **Posologia proposta:** A vacina é administrada em dose única de 0,5mL apenas por injeção intramuscular.

- **Prazo de validade e cuidados de conservação**

24 meses nas condições de -25°C a -15°C, a partir da data de fabricação.

3 meses nas condições de 2°C a 8°C.

A vacina Janssen Covid 19 é fabricada com um tipo específico de vírus denominado adenovírus tipo 26 (Ad26). A vacina usa Ad26 para entregar uma parte do DNA, ou material genético, que é usado para fazer a proteína “spike” distinta do vírus



SARS-CoV-2. Embora os adenovírus sejam um grupo de vírus relativamente comuns, o Ad26, que pode causar sintomas de resfriado foi modificado para a vacina, de modo que não pode se replicar no corpo humano e causar doenças. Depois que uma pessoa recebe essa vacina, o corpo pode produzir temporariamente a proteína spike, que não causa doença, mas ativa o sistema imunológico para aprender a reagir defensivamente, produzindo uma resposta imunológica contra a SARS-CoV-2.

A Janssen COVID-19 Vaccine (Ad26.COV2.S recombinante) é uma vacina de primeira geração, monovalente composta por um vetor adenovírus 26 (Ad26) humano recombinante, incompetente para replicação, construído para codificar a proteína SARS-CoV-2 Spike (S), estabilizada em sua conformação de pré-fusão.

4.3 DADOS DE BOAS PRÁTICAS DE FABRICAÇÃO

Quando a empresa interessada solicita a Certificação de Boas Práticas de Fabricação-BPF, a petição é avaliada por servidores da Gerência-Geral de Inspeção e Fiscalização Sanitária-GGFIS, seguindo procedimento operacional interno, que definirá a necessidade da realização de inspeção *in loco*, virtual ou reconhecimento de relatório de inspeção emitido por autoridade sanitária de outro país.

A inspeção é feita por servidores qualificados para garantir que uma fábrica, em qualquer lugar do mundo, cumpra com os requisitos determinados pela legislação brasileira. São avaliadas as estruturas físicas das áreas de produção, armazenamento e laboratórios de Controle de Qualidade, além de toda a documentação da Sistema de Garantia de Qualidade da empresa, conforme estabelecido na legislação vigente que dispõe sobre as diretrizes gerais de boas práticas de fabricação de medicamentos.

O cumprimento dos requisitos de boas práticas de fabricação representa que a empresa possui capacidade para produzir as vacinas com a qualidade esperada, com o mesmo padrão definido no registro em todos os lotes fabricados e que cumpre parte



CORONAVÍRUS • COVID - 19 • VACINA

das exigências estabelecidas para o registro da vacina, sendo ainda necessário a comprovação da eficácia e segurança.

A empresa protocolou o pedido de certificação de boas práticas de fabricação e controle para todos os locais que compõem a cadeia produtiva.

As seguintes empresas já se encontravam certificadas em nome da Janssen previamente à solicitação de uso emergencial, desta forma os itens requeridos no Guia 42/2020 já estavam previamente analisados e considerados satisfatórios, conforme os certificados abaixo indicados:

Janssen Vaccines & Prevention B.V.	CBPF RE nº 606, publicado DOU em 11/02/2021
Grand River Aseptic Manufacturing Inc	CBPF RE Nº 219, publicado DOU em 19/01/2021
Packaging Coordinators LLC	CBPF RE nº 5.390, publicado DOU em 28/12/2020
Janssen Biologics B.V.	CBPF RE nº 1.093 publicado DOU em 17/03/2021
Janssen Pharmaceutica NV	CBPF RE nº 3.531 publicado DOU em 16/12/2019

Para as 3 plantas adicionais, a empresa requisitou a certificação no dia 18/03/2021 e a documentação estava em análise, sendo identificadas pendências técnicas para permitir a conclusão da certificação, sendo todas as informações requisitadas à empresa.

Durante o prazo legal para finalização da análise de uso emergencial, a empresa realizou diversos aditamentos aos processos de certificação, que foram avaliados e permitiram a certificação das empresas.

Catalent Indiana LLC	Processo: 25351205429202175 Expediente: 1051926211
Emergent Manufacturing Operations Baltimore LLC	Processo: 25351205317202114 Expediente: 1051785219 Expediente aditamento 24/03/2021: 1136038213
Aspen SVP PTY Ltd.	Processo: 25351205318202169 Expediente: 1051786215

A documentação apresentada pela empresa em conjunto com as certificações concedidas pela Anvisa para as 8 (oito) plantas apresentadas neste pedido de uso emergencial, a Gerência Geral de Inspeção e Fiscalização Sanitária (GGFIS) concluiu que as informações prestadas indicam cumprimento das Boas Práticas de Fabricação para autorizar o uso emergencial da vacina (Ad26.COV2-S, recombinante), da Janssen-Cilag



Farmacêutica Ltda. A eventual inclusão de novas plantas na cadeia fabril deverá ser objeto de novo pedido de uso emergencial, especificamente para a planta e/ou etapas incluídas.

4.4 DADOS DE FARMACOVIGILÂNCIA

4.4.1 Plano de Gerenciamento de Risco

O processo de desenvolvimento de uma vacina, que costumava levar anos, foi desafiado pela pressão da pandemia da COVID-19, fazendo com que cientistas se desdobrassem para apressar a descoberta de imunizante contra o coronavírus. Neste contexto, de emergência de saúde pública, as vacinas avançaram os estudos clínicos Fase I e II, com número limitado de participantes e acompanhados por um período relativamente curto em condições controladas. Os estudos Fase III estão sendo concluídos, reforçando a importância de ações de acompanhamento intensivo, a fim de se monitorar a segurança e eficácia desses produtos após sua autorização.

A segurança e a eficácia das vacinas podem mudar conforme a população é exposta a elas, seja antes ou após a sua comercialização. Assim, os países devem possuir a capacidade de monitorar a segurança dos produtos registrados, pois o acompanhamento permanente proporciona o conhecimento necessário para tomar medidas para proteger a população, contribuindo com a saúde pública.

Para que este processo seja eficaz, é necessária a participação de todos os profissionais da saúde envolvidos. O estímulo à comunicação dos eventos adversos ao sistema de saúde o mais rápido possível, tanto pelos profissionais de saúde, quanto pelo cidadão deve ser reforçado.

No Brasil, a Gerência de Farmacovigilância - GFARM da Gerência-Geral de Monitoramento de Produtos Sujeitos à Vigilância Sanitária - GGMON é sede do Centro Nacional de Monitorização de Medicamentos - CNMM, que representa o Brasil no Programa Internacional de Monitorização de Medicamentos da Organização Mundial da Saúde. Entre as suas atribuições está a identificação precoce de reações adversas novas



e aumento do conhecimento sobre reação adversa pouco descrita e que tenha uma possível relação de causalidade com a vacina.

A Anvisa divulgou no dia 15/1 o [Plano de Monitoramento de Eventos Adversos de Medicamentos e Vacinas Pós-Autorização de Uso Emergencial: Diretrizes e Estratégias de Farmacovigilância para o Enfrentamento da Covid-19](#), que reúne atividades já desenvolvidas pela área de Farmacovigilância da Agência em sua rotina, lições aprendidas com epidemias anteriores, na cooperação entre autoridades reguladoras de vários países do mundo, e estratégias específicas para monitorar os produtos destinados à pandemia de Covid-19.

O Plano de Monitoramento estabelece diretrizes e estratégias para apoiar a tomada de decisão regulatória em farmacovigilância durante a pandemia e se baseia no Sistema de Notificação e Investigação de Produtos em Vigilância Sanitária, no Programa Nacional de Imunização, nas Boas Práticas de Farmacovigilância e nas recomendações de organismos internacionais.

Foi criada uma sala de situação para a vigilância dos eventos adversos das vacinas contra Covid-19. É o chamado “MonitoraCovid-19”, que disponibilizará informações para subsidiar a tomada de decisão no âmbito regulatório, contribuindo para a transparência das ações de minimização ou interrupção dos possíveis riscos sanitários. Adicionalmente, haverá a reativação da Câmara Técnica de Farmacovigilância, instituída pela primeira vez em 2017, composto por especialistas com perfil técnico-científico de alto nível e que não fazem parte do corpo funcional da Anvisa.

Outro ponto a ser destacado é a integração dos sistemas VigiMed e e-SUS Notifica, que irá conferir maior robustez às análises de segurança e eficácia, bem como agilidade no envio das informações do monitoramento brasileiro à Organização Mundial da Saúde (OMS). A Anvisa estabeleceu uma articulação estratégica com o Programa Nacional de Imunizações (PNI) para a vigilância epidemiológica e sanitária dos eventos adversos pós-vacinação. Isso inclui ações para o monitoramento dos vacinados, processos de investigação epidemiológica, avaliação dos casos e classificação de



causalidade, por exemplo. As ações do PNI representam um braço importante para as ações de farmacovigilância das vacinas no setor público.

A empresa Janssen-Cilag Farmacêutica Ltda irá monitorar mudanças no perfil benefício-risco através de atividades de Farmacovigilância de rotina como atividades de detecção e gerenciamento de sinais de segurança. Adicionalmente, no período de pós-autorização, também serão implementadas atividades de intensificação da Farmacovigilância.

O Plano de Gerenciamento de Risco [USO EMERGENCIAL], Versão 1.2, da Vacina COVID-19 (Ad26.COVS-S, recombinante) da empresa Janssen-Cilag Farmacêutica Ltda, no âmbito dos requisitos de Farmacovigilância, se apresenta em conformidade com o Guia nº 42/2020, a RDC nº 475/2021, a RDC nº 406/2020 e a IN nº 63/2020. Desta forma, as medidas adotadas para o gerenciamento de risco da vacina parecem ser compatíveis para o perfil de segurança conhecido até o momento.

O monitoramento do uso do produto poderá possibilitar a identificação de novos riscos e a necessidade de ações de minimização de risco pós-autorização. A GGMON indicou que estudos complementares pós-autorização são fundamentais principalmente para avaliar o perfil de segurança em populações ou subgrupos não contemplados nos ensaios clínicos fase III, populações estas que podem vir a ser vacinadas por definição do Programa Nacional de Imunizações.

Contudo, ressalta-se que as ações de monitoramento propostas pela empresa ou a serem desencadeadas pela Anvisa não substituem as avaliações necessárias de qualidade, segurança e eficácia exigidas para a concessão de autorização de uso emergencial da vacina por esta Agência. Desta forma, não há garantias de que o impacto da ausência de quaisquer informações/documentos estabelecidos pelo Guia nº 42/2020 e pela RDC nº 475/2021 para autorização de uso emergencial de vacinas poderá ser amenizado pela execução de ações da Farmacovigilância.

4.5 DADOS DE EFICÁCIA E SEGURANÇA



CORONAVÍRUS • COVID - 19 • VACINA

Os resultados de eficácia foram gerados em um estudo de Fase 3 randomizado, duplo-cego, controlado por placebo em adultos com idade maior ou igual a 18 anos de idade. O estudo foi realizado nos Estados Unidos, na África do Sul e em vários países da América Latina, incluindo o Brasil.

No geral, a eficácia de uma dose única de Ad26.COVS.2.S em um nível de dose de 5×10^{10} vp foi demonstrada para a prevenção de COVID-19 sintomático em adultos ≥ 18 anos de idade, bem como um perfil de segurança aceitável, com base no estudo principal de fase 3 realizado pela empresa Janssen-Cilag Farmacêutica Ltda.

Os resultados são considerados robustos, conforme desenho do estudo e são ainda suportados pelos diferentes desfechos secundários e análises. Assim, foi demonstrado que a vacina Ad26.COVS.2.S recombinante protege contra doenças graves.

As análises de subgrupo do desfecho primário de eficácia mostraram eficácia para idosos (≥ 65 anos), assim como para participantes com comorbidades médicas associadas a alto risco de COVID-19 grave, que é considerada a população com maior necessidade de estratégias preventivas.

A eficácia contra COVID-19 foi demonstrada em cada país participante, incluindo a África do Sul (onde a variante de preocupação 20H / 501Y.V2 foi a cepa circulante predominante durante o estudo), embora a eficácia tenha sido de menor magnitude em comparação com outras regiões / países.

A principal lacuna do conjunto de dados de eficácia atual é o acompanhamento de aprox. 58 dias, mas os dados de longo prazo serão submetidos após a autorização, conforme detalhado no Termo de Compromisso e nas recomendações específicas. Mais dados serão gerados após a autorização para caracterizar ainda mais a proteção de longo prazo. Na situação atual, essa lacuna no conhecimento é superada pela necessidade urgente, alta carga de doença COVID-19 e disponibilidade limitada de remédios preventivos e terapêuticos.

É desejável que seja confirmada a eficácia desta vacina na infecção assintomática e na transmissão viral. Esses aspectos não podem ser avaliados totalmente com base em



dados de ensaios clínicos e provavelmente serão mais elucidados por meio de estudos de eficácia pós-autorização.

O perfil de segurança observado é considerado bem caracterizado e aceitável com base nos dados de curto prazo disponíveis. A segurança da vacina Ad26.COVS.S recombinante é principalmente caracterizada por reações locais e sistêmicas que ocorrem durante os primeiros 7 dias após a vacinação. As reações foram principalmente leves a moderadas, transitórias e autolimitadas. A reatogenicidade foi mais leve e mais baixa em adultos ≥ 65 anos de idade, em comparação com os adultos mais jovens com ≥ 18 a 64 anos.

A segurança de longo prazo deve ser caracterizada mais detalhadamente e é importante analisar o acompanhamento de segurança completo dos estudos em andamento. O conjunto de dados atual não fornece nenhuma indicação de doença potencializada pela vacina, um risco potencial que deve ser acompanhado conforme detalhado no Plano de Gerenciamento de Risco.

Os dados clínicos desta vacina em mulheres grávidas ainda são limitados. Para essa população é recomendável que seja avaliado o risco-benefício caso a caso [LP1].

Os indivíduos imunocomprometidos foram excluídos do ensaio de eficácia. Alguns indivíduos imunocomprometidos podem não ser protegidos tão bem quanto os indivíduos imunocompetentes pela vacinação. No entanto, nenhum problema de segurança é antecipado, e o equilíbrio benefício/risco em indivíduos imunocomprometidos é considerado positivo, também à luz do risco excessivo subjacente de COVID-19. Além disso, indivíduos com doenças subjacentes graves não foram incluídos nos estudos, e a segurança e eficácia da vacina nesses grupos serão acompanhadas após a autorização.

Em relação aos indivíduos soropositivos, nenhum problema de segurança foi observado nesta população, e a eficácia pode ser antecipada. Portanto, a vacina pode ser administrada sem a realização de testes sorológicos para SARS-CoV-2 anteriores.

Por fim, a estimativa de eficácia global foi de 66,9% e 66,1% para os desfechos co-primários 'COVID-19 moderado a grave/crítico' com início após o dia 14 e dia 28 da



vacinação, respectivamente. O estudo mostrou evidências conclusivas, uma vez que ambos os desfechos de eficácia co-primária foram atendidos.

5 DA DELIBERAÇÃO

A Diretoria Colegiada da Anvisa (DICOL) se reuniu no dia 31 de março de 2021, em Reunião Pública Extraordinária, para deliberar sobre o pedido de autorização de uso temporário e emergencial da vacina Janssen COVID-19 Vaccine. A reunião foi transmitida e gravada, e pode ser acessada por meio do link [5ª Reunião Extraordinária Pública da Dicol - 2021](#).

A reunião foi aberta pelo Diretor-Presidente, Antônio Barra Torres e o tema em discussão foi relatado pela Diretora Meiruze Freitas, Diretora da Segunda Diretoria – DIRE2, da Anvisa. Compuseram a mesa da Diretoria Colegiada: Cristiane Rose Jourdan Gomes, Diretora da Terceira Diretoria – DIRE3, Romison Rodrigues Mota, Diretor Substituto da Quarta Diretoria – DIRE4 e Alex Machado Campos, Diretor da Quinta Diretoria – DIRE5.

A deliberação quanto à autorização temporária de uso emergencial foi precedida por apresentações das áreas técnicas responsáveis, que relataram as avaliações realizadas, os achados, considerações regulatórias relevantes sobre os dados disponíveis até o momento e recomendações para apoiar a deliberação e decisão da Diretoria Colegiada.

As apresentações sobre as duas vacinas, de cada uma das áreas podem ser consultadas aqui:

[Qualidade, Segurança e Eficácia – Gerência-Geral de Medicamentos e Produtos Biológicos \(GGMED\)](#)

[Boas Práticas de Fabricação – Gerência-Geral de Inspeção e Fiscalização Sanitária \(GGFIS\)](#)

[Plano de Gerenciamento de Risco – Gerência-Geral de Monitoramento de Produtos Sujeitos à Vigilância Sanitária \(GGMON\)](#)



Após as apresentações técnicas de cada uma das áreas, passou-se à deliberação por parte dos Diretores da Anvisa.

6 DA DECISÃO

Após as apresentações técnicas de cada uma das áreas, passou-se à deliberação por parte dos Diretores da Anvisa, com as considerações, seguida por voto por cada Diretoria.

Os votos, na íntegra, podem ser consultados aqui:

[Voto Diretora Relatora, Segunda Diretoria](#)

Voto Quarta Diretora

[Voto Quinta Diretoria](#)

Voto Terceira Diretoria

Voto Primeira Diretoria

As autorizações temporárias de uso emergencial das vacinas foram aprovadas por unanimidade pelos Diretores da Anvisa. Os efeitos da decisão passam a vigorar a partir da publicação do extrato de deliberação da reunião realizada hoje para a vacina protocolada pela Janssen. condicionada à assinatura de um Termo de Compromisso e sua respectiva publicação no Diário Oficial da União (D. O. U.).

Esse Termo de Compromisso determina que, até o do presente ano, a Janssen-Cilag deve apresentar à Anvisa:

- Dados de estabilidade em uso, para o produto acabado, conduzidos a 30°C;
- Dados de fotoestabilidade e de estresse para a substância ativa e para o produto acabado;
- Dados finais da segunda etapa dos estudos de comparabilidade para o produto acabado fabricado por Grand River Aseptic Manufacturing;



- Dados quanto à primeira e segunda etapas dos estudos de comparabilidade para o produto acabado fabricado por Catalent Indiana LLC;
- Dados quanto à primeira e segunda etapas dos estudos de comparabilidade para o produto acabado fabricado por Aspen SVP;
- Dados de validação das etapas do processo de fabricação do produto acabado e dos tempos de espera durante o processo de fabricação na empresa Catalent Indiana LLC;
- Dados de validação das etapas do processo de fabricação do produto acabado, dos tempos de espera durante o processo de fabricação e do media fill na empresa Aspen SVP.

Além disso, a empresa Janssen-Cilag Farmacêutica Ltda deve:

1. manter contato com a Anvisa para fornecer informações e instruções adequadas para o armazenamento, distribuição e uso da vacina, garantindo a sua qualidade, estabilidade e eficácia, o uso seguro e eficiente;
2. aguardar a liberação de qualidade do lote pelo Instituto Nacional de Controle da Qualidade em Saúde (INCQS);
3. garantir que todo o ciclo de vida da vacina esteja em conformidade, que os lotes sejam produzidos e liberados de acordo com as boas práticas de fabricação e controle para a produção da vacina e do insumo farmacêutico ativo;
4. garantir a continuidade dos ensaios clínicos fase III e o acompanhamento dos voluntários;
5. monitorar o perfil de eficácia da vacina frente as cepas variantes do novo coronavírus;
6. adotar uma farmacovigilância robusta e contínua capaz de identificar as reações adversas e os sinais que podem comprometer a segurança; e
7. solicitar o registro sanitário.