



**CORONAVÍRUS • COVID - 19 • VACINA**

# **Parecer Técnico sobre a Vacina Sputnik V – Dados Avaliados Até o Momento e Considerando o Relatório Técnico (Rússia)**

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



## Resolução RDC nº 476, de 10 de março de 2021;

Art. 10. A importação excepcional e temporária de medicamentos e vacinas para Covid-19 **registrados por autoridades sanitárias estrangeiras** deve ser submetida à apreciação e autorização pela Diretoria Colegiada da Anvisa.

§ 4º Os produtos importados devem ter qualidade, segurança e eficácia **atestadas por meio da comprovação do registro pelas autoridades sanitárias internacionais** definidas no § 1º.



## CORONAVÍRUS • COVID - 19 • VACINA



**Essa não é uma avaliação de qualidade, segurança e eficácia de dados da vacina,**

Contudo, não é possível ignorar todas as pendências já observadas em avaliação anterior.



# CORONAVÍRUS • COVID - 19 • VACINA



МИНИСТЕРСТВО  
ЗДРАВООХРАНЕНИЯ  
РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ  
(МИНЗДРАВ РОССИИ)

ЗАМЕСТИТЕЛЬ МИНИСТРА

Рахмановский пер., д. 3/25, стр. 1, 2, 3, 4,  
Москва, ГСП-4, 127994,  
тел.: (495) 628-44-53, факс: (495) 628-50-58

21.05.2021 № 21-2/015186

На № \_\_\_\_\_ от \_\_\_\_\_

- As considerações apresentadas são em relação ao Relatório apresentado pelo Ministério da Saúde da Federação Russa;
- Foi autorizado um registro **condicional** para essa vacina.



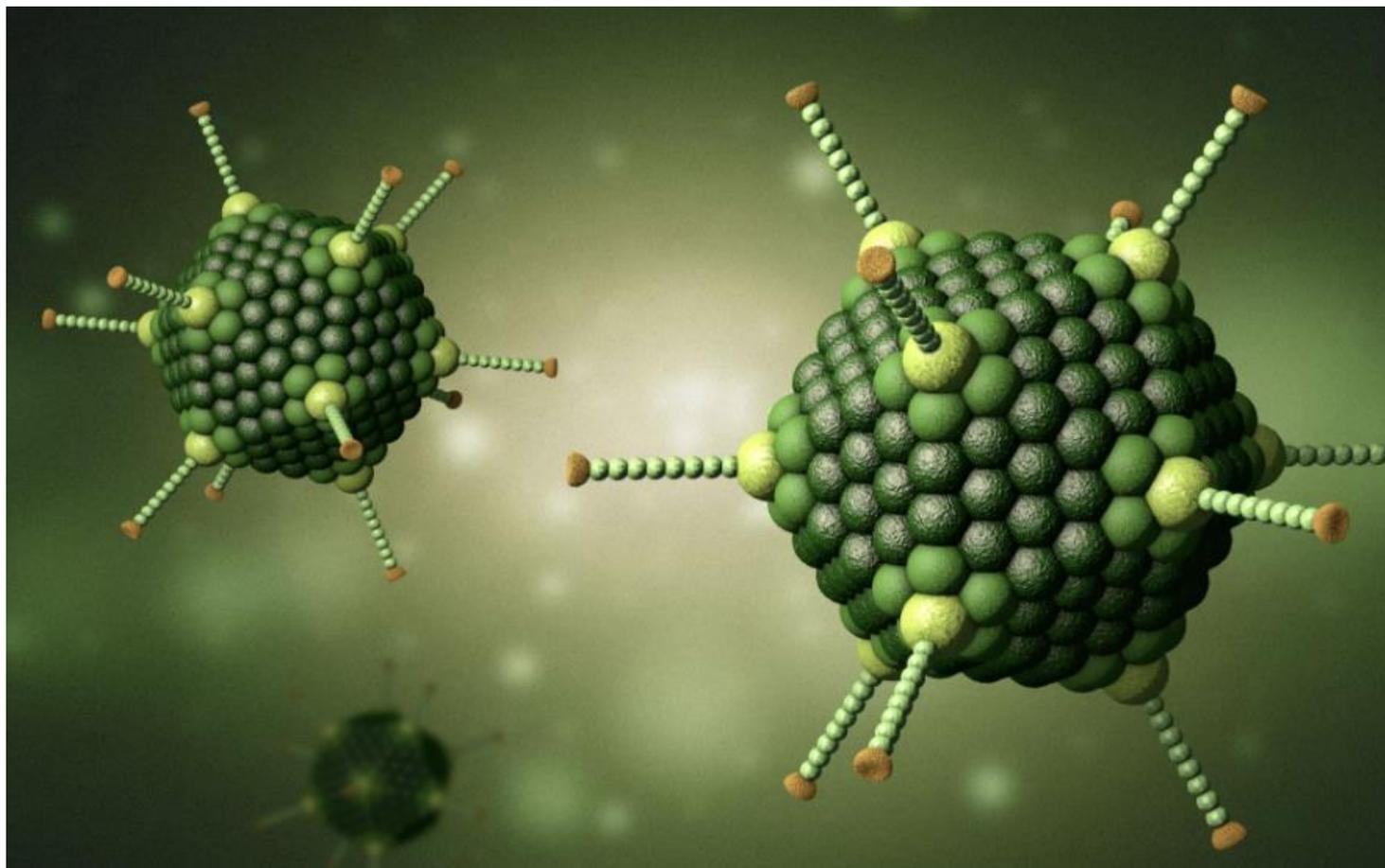
**CORONAVÍRUS • COVID - 19 • VACINA**

**Qualidade**



# CORONAVÍRUS • COVID - 19 • VACINA

## Adenovírus replicante na vacina



Fonte: <https://controllab.com/produto/adenovirus-biologia-molecular/>

## Adenovírus Replicante



- No relatório da autoridade russa, a especificação do teste de Segurança Específica, responsável por determinar a presença de adenovírus replicantes (RCA) no produto foi alterada de “**Não mais que 1000 RCA por dose**” para “**Não mais que 50 RCA por dose**”;
- Informa ainda que as normas que determinam a quantidade de adenovírus replicante na vacina Sputnik V estão em total concordância com as recomendações da US-FDA.



## Adenovírus Replicante



- O relatório faz menção a recomendações do US-FDA de que 33 RCA a 1000 RCA **poderiam ser injetadas no corpo humano**, no entanto, **nenhuma referência foi fornecida** para estes valores e não foi encontrado guia do US-FDA com tal recomendação;
- **Não fica claro o racional utilizado pela autoridade russa** para aprovar as especificações propostas para a vacina e como a segurança de tais limites foi determinada.



# CORONAVÍRUS • COVID - 19 • VACINA

## Desenvolvimento Farmacêutico



Fonte: <https://www.bio.org/what-biotechnology>

## Desenvolvimento Farmacêutico



- O relatório descreve que o produto foi desenvolvido com base em mais de 20 anos de experiência de trabalho com vetores adenovirais;
- Descreve que o desenvolvimento foi baseado em dados obtidos quando de outras vacinas de adenovírus.

## Desenvolvimento Farmacêutico



O relatório não aborda questões críticas do desenvolvimento, como:

- Caracterização de parâmetros de qualidade, impacto das diferenças entre os processos produtivos; avaliação da comparabilidade, mudanças nas metodologias analíticas, mudanças nas especificações e seus respectivos limites, entre outros.



# CORONAVÍRUS • COVID - 19 • VACINA

## Desenvolvimento dos Lotes Comerciais da Vacina



Escala laboratorial  
(5L)

Lotes dos estudos clínicos



Escala  
intermediária  
(100L)



Escala comercial  
(1000L)

Lotes para o Brasil



Crédito das imagens:

<https://www.europeanmedical.info/chromatography/process-changes-and-product-comparability-for-commercial-manufacturing.html>

<https://bionet.com/technology/f3-bioreactor/>

<https://www.corning.com/kr/ko/products/life-sciences/products/media-sera-reagents/custom-media-sterile-solutions.html>



## Comparabilidade no processo de fabricação



- O relatório descreve superficialmente o processo de fabricação;
- Menciona que o escalonamento de biorreatores de 5L até 1.000L foi acompanhado de controle de qualidade do produto acabado de produtos intermediários;
- Menciona a existência de relatório de comparabilidade entre os processos de 5L e 100L e um relatório separado para a escala de 100L e 1000L.



## Comparabilidade no processo de fabricação



- Não descreve os parâmetros e critérios utilizados para estabelecer a comparabilidade;
- Não informa quais os lotes avaliados e se seriam da substância ativa, do produto acabado ou ambos;
- Dados insuficientes de caracterização do produto quanto ao número de lotes assim como parâmetros avaliados pela autoridade russa.



**CORONAVÍRUS • COVID - 19 • VACINA**

## Caracterização e Controle de Impurezas



Fonte: <https://dpunion.com.br/control-de-qualidade-conheca-importancia/>



## Impurezas



- O relatório informa que o produto não contém impurezas comuns para vacinas vivas ou atenuadas;
- Informa que as principais impurezas são controladas no produto, de acordo com as especificações de qualidade na etapa de controle em processo ou no produto acabado.



## Impurezas



- O relatório não fornece informações sobre remoção ou controle de componentes utilizados no processo de fabricação;
- Não apresenta uma avaliação de risco para estabelecer quais seriam os limites tolerados para as impurezas;
- Não demonstra a eficiência do processo em remover as impurezas.



**CORONAVÍRUS • COVID - 19 • VACINA**

## Controle de Qualidade



Fonte: <https://autolac.com.br/blog/dicas-controle-de-qualidade-laboratorial//>

## Controle de Qualidade



- O relatório da autoridade russa apresentou as especificações do produto acabado e informou a existência de controle de qualidade duplo (realizado pelo Gamaleya e pelo Laboratório Roszdravnadzor Federal Service for Surveillance in Healthcare);
- As especificações e controles de qualidade foram baseados na Farmacopeia Russa ou em métodos analíticos internos;
- Informa que os parâmetros de qualidade são confirmados por dados de estabilidade e dados de lotes de estudos pré-clínicos e clínicos do medicamento.



## Controle de Qualidade



- O relatório da autoridade russa **não descreve se foram apresentadas validações para todas as metodologias internas** e se estas estavam de acordo com guias reconhecidos internacionalmente;
- Não fica claro no relatório se testes críticos para determinar a atividade do produto não são realizados (infectividade e avaliação da expressão do transgene de forma direta)



**CORONAVÍRUS • COVID - 19 • VACINA**

## Dados Não Clínicos



CORONAVÍRUS • COVID - 19 • VACINA

## Perfil de Segurança Não-Clínica



Fonte: <https://drauzioavarella.uol.com.br/genericos/entenda-o-que-sao-estudos-clinicos/>

## Perfil de Segurança Não-Clínica



- Segundo a autoridade, o perfil de segurança de várias vacinas baseadas em adenovírus recombinantes, desenvolvidas pelo Gamaleya, é comparável;
- São descritos estudos não clínicos conduzidos para avaliação de atividade imunológica e segurança (toxicidade);
- De acordo com o relatório, foram conduzidos estudos de **toxicidade reprodutiva** e de **biodistribuição**.

## Perfil de Segurança Não-Clínica



- Não foram apresentadas descrições e análises sobre qual o grau de similaridade que as vacinas descritas em literatura possuem com a Sputnik V para justificar o perfil de segurança;
- Informações limitadas sobre os estudos de segurança e toxicidade foram apresentadas;
- No relatório não são apresentados dados que demonstrem qual o perfil de biodistribuição e persistência in vivo das partículas virais da vacina Sputnik.



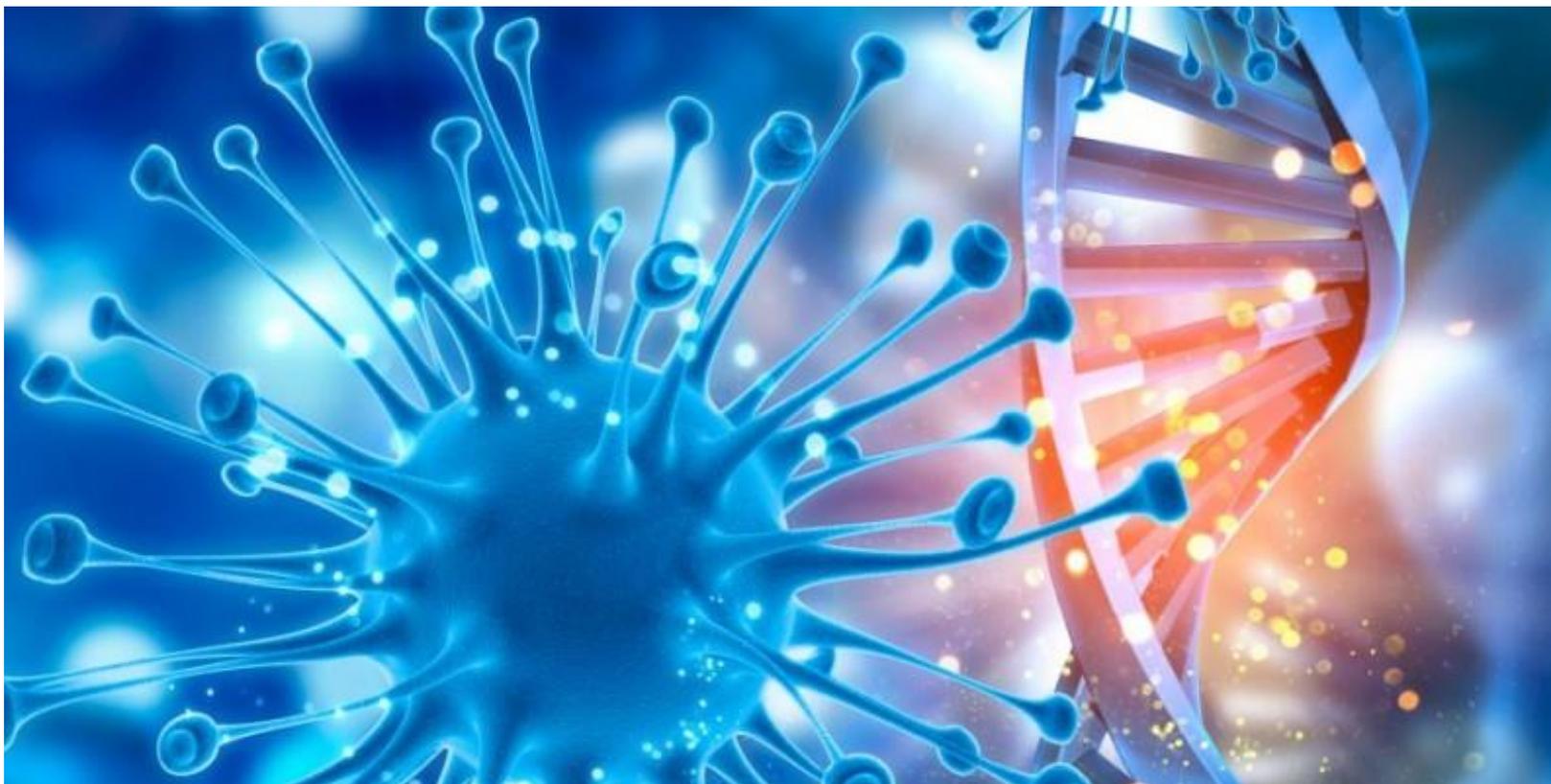
**CORONAVÍRUS • COVID - 19 • VACINA**

## Dados Clínicos



# CORONAVÍRUS • COVID - 19 • VACINA

## Avaliação de Eficácia, Segurança e Imunogenicidade



Fonte: <https://www.cbnrecife.com/artigo/centro-de-biologia-molecular-para-detectar-covid-19>

## Avaliação de Eficácia, Segurança e Imunogenicidade



São relatadas avaliações de quatro estudos clínicos conduzidos com a vacina Sputnik V:

- *Estudo fase 1, 02-Gam-COVID-Vac-2020, um estudo aberto para avaliação de segurança, tolerabilidade e imunogenicidade da vacina Gam-COVID-Vac.*
- *Estudo fase 1, 03-Gam-COVID-Vac Lyo-2020, um estudo aberto para avaliação da segurança e imunogenicidade da vacina liofilizada.*

## Avaliação de Eficácia, Segurança e Imunogenicidade



São relatadas avaliações de quatro estudos clínicos conduzidos com a vacina Sputnik V:

- *Estudo fase 2, 05-Gam-COVID-Vac-2020, um estudo aberto para avaliação da segurança, tolerabilidade e imunogenicidade **em participantes com mais de 60 anos.***
- *Estudo fase 3, 04-Gam-COVID-Vac-2020, um estudo clínico randomizado, duplo-cego, controlado por placebo, multicêntrico em grupos paralelos para avaliação da eficácia, imunogenicidade e segurança da vacina de vetor combinada Gam-COVID-Vac na prevenção da infecção por coronavírus causada pelo vírus SARS-CoV-2.*

## Avaliação de Eficácia, Segurança e Imunogenicidade



- O relatório conclui que 100% dos voluntários do grupo de vacinação com Sputnik V apresentaram resposta imune estável;
- Conclui que a vacina tem eficácia de 91,6% de eficácia para casos sintomáticos e 100% para prevenção de casos graves;
- A vacina em estudo tem um bom perfil de segurança, em particular, sem reações alérgicas graves induzidos pela vacina foram registrados.

## Imunogenicidade Clínica



- Apenas um subgrupo foi testado e não apresenta o tempo máximo de resultados disponíveis após o esquema de vacinação completo;
- Não existe descrição sobre ensaios utilizados para avaliação de respostas imunes e como foram realizadas as validações desses ensaios;
- Não há considerações sobre o poder estatístico aplicado para os resultados do estudo.

## Avaliação de Eficácia e Segurança



- Não apresentada frequência das reações adversas relatadas (raras, incomuns, comuns, muito comuns). Não há descrição da metodologia para obtenção dos dados de segurança;
- Quanto ao estudo de fase 3 estão ausentes informações sobre o desenho, padronização e avaliação dos desfechos de eficácia e segurança, condução do estudo e desvios de protocolo que ocorreram;



**CORONAVÍRUS • COVID - 19 • VACINA**

## **Atendimento à Lei 14.124/2021**

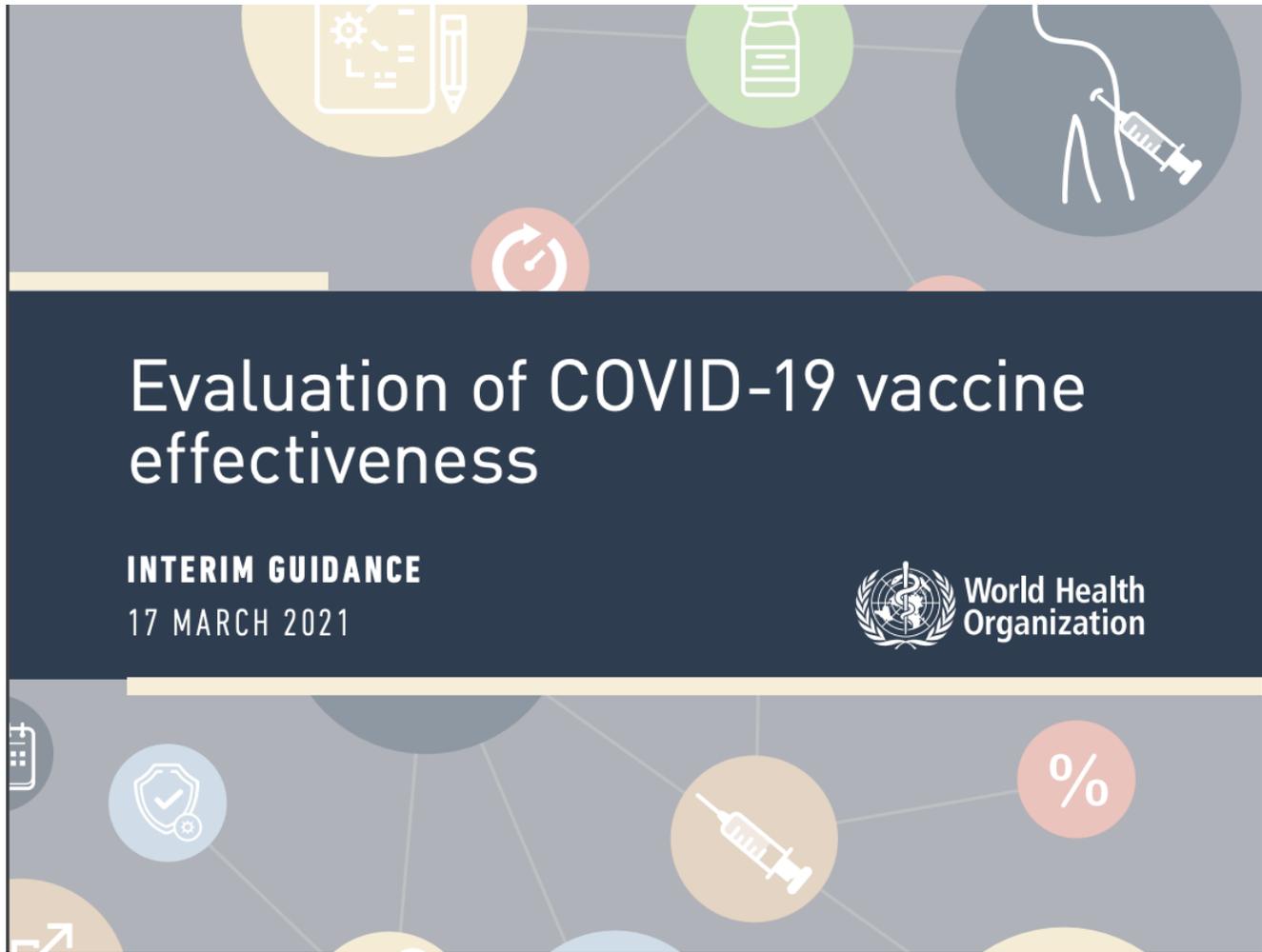
**Para proteção a saúde pública e cumprimento da missão da Anvisa, considerando as incertezas técnicas ainda presentes e o cenário da pandemia, recomenda-se adoção de condicionantes na eventual autorização da importação excepcional, para fins de distribuição e uso em CONDIÇÕES CONTROLADAS PELOS ESTADOS solicitantes da importação da vacina Sputnik V.**

## Condicionantes à eventual autorização

- Distribuir e utilizar a vacina **em condições controladas com condução de estudo de efetividade**, com delineamento acordado com a Anvisa e executado conforme Boas Práticas Clínicas, conforme sugerido pelo **Ofício CIDSNE/PRESID n. 25/2021 de 25/05/2021**;



# CORONAVÍRUS • COVID - 19 • VACINA



## Evaluation of COVID-19 vaccine effectiveness

**INTERIM GUIDANCE**  
17 MARCH 2021



Disponível em: [https://www.who.int/publications/i/item/WHO-2019-nCoV-vaccine\\_effectiveness-measurement-2021.1](https://www.who.int/publications/i/item/WHO-2019-nCoV-vaccine_effectiveness-measurement-2021.1)

## Condicionantes à eventual autorização

- Os lotes a serem destinados ao Brasil devem ser provenientes, das plantas produtivas inspecionadas pela Anvisa;
- Lotes importados devem ser **aprovados pelo INCQS** por meio de análise laboratorial que **demonstrem a ausência de adenovírus replicante, controle de agentes adventícios, a potência da vacina** e também assegurem a sua qualidade. É fundamental que sejam disponibilizados os Procedimentos Operacionais Padrão, materiais de referência, protocolos e insumos específicos.

## Condicionantes à eventual autorização

- **Contra-Indicação/Restrição de Uso**

A vacina **não deverá ser utilizada** por pessoas com hipersensibilidade a qualquer dos componentes da fórmula, gravidez, lactantes, menores de 18 anos, mulheres em idade fértil que desejam engravidar nos próximos 12 meses, enfermidades graves ou não controladas (cardiovascular, respiratória, gastrointestinal, neurológica, insuficiência hepática, insuficiência renal, patologias endócrinas) e antecedentes de anafilaxia.

## Condicionantes à eventual autorização

- **Contra- Indicação/Restrição de Uso**

**Não poderão receber essa vacina** pessoas que tenham recebido outra vacina contra Covid-19. febre, HIV, hepatite B ou C, que tenham se vacinado nas 4 semanas anteriores, tenham recebido imunoglobulinas ou hemoderivados 3 meses antes, tenham recebido tratamentos com imunossupressores, citotóxicos, quimioterapia ou radiação 36 meses, tenham recebido terapias com biológicos incluindo anticorpos anticitocinas e outros anticorpos.

## Condicionantes à eventual autorização

- Os estados deverão disponibilizar às unidades de saúde as **informações de rótulos e bulas**, que sejam importantes para o uso correto do produto, **no idioma português**;
- Os estados deverão estabelecer as ações necessárias para evitar **os erros de trocas entre os dois componentes da vacina**, devendo haver monitorização e ações contínuas para minimizar o risco e os danos;

## Condicionantes à eventual autorização

- ✓ Os estados deverão suspender a importação, distribuição e uso, caso a Anvisa ou a OMS reprovem o uso emergencial da vacina Sputnik V;
- ✓ Os estados deverão comunicar amplamente à sociedade que a vacina Sputnik V importada **não possui avaliação da Anvisa quanto aos critérios de qualidade, eficácia e segurança.**

## Agência Nacional de Vigilância Sanitária - Anvisa



[www.gov.br/anvisa](http://www.gov.br/anvisa)