



CORONAVÍRUS • COVID - 19 • VACINA

Registro da vacina Comirnaty (vacina covid-19)

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

O que é Registro de Vacina?

- Previsto na Lei n. 6360/1976;
- Deve cumprir com a Resolução RDC nº 55/2010, que estabelece a documentação técnica que deve ser apresentada para a avaliação do pedido de registro de produtos biológicos;
- Registro condicional pela Resolução RDC nº 415/2020, mediante **parecer da área técnica e termo de compromisso.**



CORONAVÍRUS • COVID - 19 • VACINA

CAMINHO	QUEM AVALIA	O QUE SIGNIFICA
USO EMERGENCIAL	ANVISA COM ESTUDOS EM ANDAMENTO	USO TEMPORÁRIO ATÉ QUE SEJA FEITO O REGISTRO
REGISTRO DEFINITIVO	ANVISA COM ESTUDOS COMPLETOS	USO AMPLO PARA INDICAÇÕES NA BULA
COVAX FACILITY (OMS)	OMS E PAÍSES PARTICIPANTES • INCLUI TÉCNICOS DA ANVISA	USO TEMPORÁRIO EXCLUSIVO PELO PROGRAMA NACIONAL DE IMUNIZAÇÕES (PNI)



O que o Registro garante às empresas?

- Importar (se for o caso),
- Produzir,
- Exportar à venda (de acordo com o seu uso),
- Entregar ao consumo (distribuir em programas institucionais).



CORONAVÍRUS • COVID - 19 • VACINA

Comirnaty



COVID-19 • VACINAS

REGISTRO



VACINA

PFIZER

21/7/2020

25/11/2020

28/12/2020 - 19/1/2021 - 18/2/2021

5/2/2021

5/2/2021

23/2/2021

ESTUDO

PACOTE DE
DOCUMENTOS

CERTIFICAÇÃO

PEDIDO DE
REGISTRO

INÍCIO DA
ANÁLISE

REGISTRO



Anvisa autoriza
ensaios clínicos
de fase III da
vacina



Anvisa recebe
primeiro pacote
de dados



Anvisa publica a
Certificação de Boas
Práticas de
Fabricação de 7
fábricas da Pfizer



Anvisa recebe
pedido de registro
definitivo da vacina
da Pfizer



Anvisa realiza a
avaliação do
registro

prazo:
até 60 dias

—○— Etapa em andamento
— Etapa finalizada



CORONAVÍRUS • COVID - 19 • VACINA

Cenário Regulatório Internacional

- Aprovada para uso emergencial em diversos países;
- Registro aprovado de forma condicional na União Europeia, Suíça, Argentina, Austrália, Arábia Saudita e Sérvia.

EMA: 20 dias entre o recebimento e a conclusão.



Descrição da Vacina

- Desenvolvida pela empresa BioNTech em parceria com a Pfizer;
- *Registro solicitado pela empresa Wyeth (divisão de vacinas da Pfizer);*
- Seu insumo farmacêutico ativo biológico é o mRNA, que codifica a proteína S do vírus Sars-Cov-2, encapsulado por nanopartículas lipídicas (NPL).
- Suspensão injetável contendo 225 μ g de mRNA-NPL em 0,45ml, totalizando 6 doses de 0,3ml por frasco após diluição.

Indicação Terapêutica e Posologia

- Imunização ativa para prevenir a COVID-19 causada pelo vírus SARS-CoV-2 em indivíduos com idade **igual ou superior a 16 anos**;
- Uma dose de 0,3 mL intramuscular (IM) seguida por uma segunda dose de 0,3 mL **21 dias depois**;
- Comirnaty não deve ser administrada a indivíduos com hipersensibilidade ao princípio ativo ou a qualquer um dos excipientes da vacina.

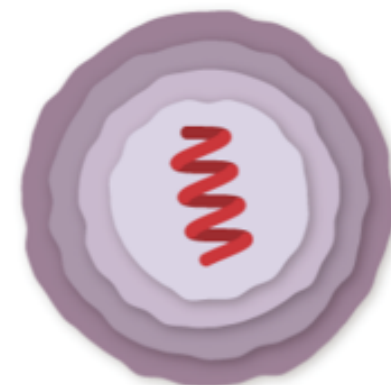


CORONAVÍRUS • COVID - 19 • VACINA

Tecnologia Farmacêutica e Qualidade

Desenvolvimento da Vacina

- mRNA desenvolvido a partir da sequência de DNA completa da proteína spike (S) do coronavírus, com nucleosídeo modificado;
- O mRNA codifica a proteína S integral ligada à membrana, com duas mutações pontuais na hélice central;
- Encapsulado por nanopartículas lipídicas compostas de ALC-0315, ALC-0159, DSPC e colesterol;
- Excipientes: sacarose, cloreto de sódio, cloreto de potássio, fosfato de sódio dibásico di-hidratado, fosfato de potássio monobásico, água para injetáveis.



Fonte da imagem: <https://www.irishtimes.com/life-and-style/health-family/explained-a-visual-guide-to-how-the-pfizer-covid-19-vaccine-works-1.4436433>



Principais Aspectos do Desenvolvimento Avaliados pela Anvisa

- Caracterização da substância ativa,
- Processo de fabricação,
- Estratégia de controle de processo,
- Comparabilidade entre locais de fabricação,
- Controle de qualidade,
- Estabilidade,
- Condições de transporte.

Estabilidade do Produto Terminado

- **Prazo de validade provisório de 6 meses** quando armazenado a pelo menos **-60°C** e protegido da luz.
- Produto estável por até **5 dias entre 2 °C e 8 °C**, e por até **2 horas a temperatura de até 30°C**, antes de ser diluída e utilizada.
- Após diluição, uso imediato.



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

- Condução de dois estudos clínicos:
 - fase 1/2 (BNT162-01) e
 - fase 1/2/3 (C4591001).

População avaliada para a qual foram apresentados dados de eficácia e segurança:

- Indivíduos de 16 a 85 anos de idade, com ou sem comorbidades.

Desenvolvimento clínico do produto

- **Imunogenicidade**
 - Indução de **respostas de neutralização** do SARS-CoV-2 e do **anticorpo de ligação de IgG a S1**, 1 mês após a dose 2;
 - **Títulos neutralizantes** do SARS-CoV-2 **maiores em adultos jovens** em comparação à coorte de adultos idosos;
 - GMTs de participantes de maior e menor faixa etária 1 mês após a dose 1 foram equivalentes às GMTs de um painel comparativo de soro convalescente.



CORONAVÍRUS • COVID - 19 • VACINA

Desenvolvimento clínico do produto

Primeira ocorrência de COVID-19 no período de 7 dias após a Dose 2 em participantes sem evidência de infecção prévia pelo vírus SARS-CoV-2*			
Subgrupo	Vacina de mRNA contra COVID-19 N^a = 18.198 casos n1^b Tempo de vigilância^c (n2^d)	Placebo N^a = 18.325 casos n1^b Tempo de vigilância^c (n2^d)	Eficácia da vacina % (95% IC)^f
Todos os participantes ^e	8 2,214 (17.411)	162 2,222 (17.511)	95,0 (90,0; 97,9)
16 a 64 anos de idade	7 1,706 (13.549)	143 1,710 (13.618)	95,1 (89,6; 98,1)
65 anos de idade ou mais	1 0,508 (3.848)	19 0,511 (3.880)	94,7 (66,7; 99,9)
65 a 74 anos de idade	1 0,406 (3.074)	14 0,406 (3.095)	92,9 (53,1; 99,8)
75 anos de idade ou mais	0 0,102 (774)	5 0,106 (785)	100,0 (-13,1, 100,0)



CORONAVÍRUS • COVID - 19 • VACINA

Desenvolvimento clínico do produto

Eficácia em subgrupos:

- Brasil: 87,7% (8,1%-99,7%)
- Indivíduos em risco*: acima de 95,3%.
- Indivíduos em risco \geq 65 anos: 91,7%

* Índice de Comorbidade Charlson

Desenvolvimento clínico do produto

Avaliação de segurança:

- Perfil de reatogenicidade **tipicamente leve a moderado**, surgindo nos primeiros 1-3 dias após a administração.
- As reações tiveram **curta duração**.
- A reação local mais comumente mencionada foi **dor no local da injeção**.
- Os eventos sistêmicos mais comumente relatados: **fadiga, cefaleia, dor muscular e nas articulações e calafrios**.



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 e nos diferentes locais de fabricação, bem como para dar maior suporte ao controle da substância ativa, dos lipídeos e do produto acabado, incluindo a reavaliação/confirmação das especificações estabelecidas até o momento.
- Necessidade de confirmação do prazo de validade do produto em escala comercial.
- Necessidade de qualificação da cadeia de transporte do produto entre locais de fabricação e para o Brasil.

Incertezas sobre os benefícios

- A experiência limitada em mulheres grávidas.
- Dados limitados sobre a segurança e efetividade da vacina na população de indivíduos imunocomprometidos.
- Uso em pacientes com comorbidades
 - Foram incluídos na avaliação clínica participantes com doença pré-existente estável, bem como participantes com infecção estável conhecida, como o vírus da imunodeficiência humana (HIV), vírus da hepatite C (HCV) ou vírus da hepatite B (HBV).
- Uso em pacientes com doenças autoimunes e inflamatórias.
- Ausência de dados sobre a administração concomitante de Comirnaty com outras vacinas.
- A eficácia e segurança da vacina Comirnaty em longo prazo não foram estabelecidas.
- Não há evidências de que a vacina Comirnaty previna a transmissão do SARS-CoV-2 de pessoa para pessoa.
- Há incertezas sobre a eficácia da vacina contra novas variantes do coronavírus.

Conclusão benefício-risco

- Incompletude de dados de desenvolvimento (processo de fabricação em escala comercial, estabilidade do medicamento, métodos analíticos, dados de qualidade dos lipídeos, qualificação de transporte), devido ao desenvolvimento célere das vacinas contra Covid-19;
- Resultados de eficácia e segurança robustos;
- Necessidade de sua disponibilização de forma urgente à população;
- Dever da Anvisa de proteger a saúde da população;
- Os dados apresentados até o momento dão suporte para o registro do produto, não se vislumbra 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	Prazo para cumprimento
1	A fim de completar a caracterização da substância ativa e do produto acabado , a Empresa deve fornecer dados adicionais.	31/08/2021
2	A fim de garantir qualidade consistente do produto , a Empresa deve fornecer informações adicionais para melhorar a estratégia de controle , incluindo as especificações da substância ativa e do produto acabado.	31/08/2021
3	Para confirmar a consistência do processo de fabricação do produto acabado , a Empresa deve fornecer dados adicionais de validação.	30/04/2021
4	A fim de confirmar o perfil de pureza e garantir um controle de qualidade abrangente e consistência lote a lote ao longo do ciclo de vida do produto acabado, a empresa deve fornecer informações adicionais sobre o processo sintético e a estratégia de controle para o excipiente ALC-0315 .	31/08/2021
5	A fim de confirmar o perfil de pureza e garantir um controle de qualidade abrangente e consistência lote a lote ao longo do ciclo de vida do produto acabado, a empresa deve fornecer informações adicionais sobre o processo sintético e a estratégia de controle do excipiente ALC-0159 .	31/08/2021
6	A fim de confirmar a eficácia e segurança de Comirnaty, a Empresa deve apresentar o Relatório de Estudo Clínico final para o estudo C4591001, randomizado, controlado por placebo e observador cego.	31/01/2024
7	Esclarecimentos e dados adicionais solicitados após a conclusão da análise e previsão de cumprimento (qualidade, eficácia e segurança).	15/03/2021

Agência Nacional de Vigilância Sanitária - Anvisa



www.gov.br/anvisa