



## INFORME Nº 1/2021/SEI/DIRE2/ANVISA

Sobre a terceira atualização do GUIA 42/2020 – Segunda Diretoria - ANVISA

### I - INTRODUÇÃO

Trata-se de informe a respeito da terceira atualização do Guia 42/2020, que dispõe sobre os requisitos para submissão de solicitações de autorização temporária de uso emergencial, em caráter experimental, de vacinas contra Covid-19.

Para fornecer as orientações aos solicitantes da autorização de uso de emergencial, no Brasil de vacinas COVID-19, a Anvisa emitiu o Guia nº 42/2020. Assim, foram estabelecidas as recomendações sobre os dados e informações referentes aos estudos não clínicos e clínicos, fabricação, estabilidade e controle de qualidade, necessários para subsidiar a decisão da Agência quanto a autorização de uso para uma vacina experimental para prevenir a COVID-19, durante a emergência de saúde pública ocasionada pelo novo coronavírus.

Dada esta emergência de saúde pública, o Guia 42/2020 foi implementado imediatamente, mas permaneceu sujeito a contribuições, nos moldes de uma consulta pública, de acordo com as boas práticas regulatórias da Anvisa. Estas recomendações são específicas para vacinas COVID-19, que são produtos biológicos complexos que se destinam a ser administrados a milhões de indivíduos, incluindo pessoas saudáveis, com o objetivo de prevenir a doença.

Em geral, os Guias publicados pela Anvisa tem caráter orientativo e não estabelecem responsabilidades. Entretanto, as orientações contidas nos Guias descrevem o pensamento da Agência sobre um tema e devem ser vistas como recomendações, a menos que requisitos regulamentares específicos sejam citados, como estabelecido na Resolução da Diretoria Colegiada nº 444 de 10 de dezembro de 2020 que dispõe sobre 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).

Pelas publicações disponibilizadas no portal eletrônico das autoridades reguladoras mais experientes, é possível observar que a avaliação da autorização de uso emergencial de uma vacina COVID-19, leva em consideração a totalidade das evidências científicas disponíveis, incluindo dados de ensaios adequados e bem controlados, demonstrando a eficácia da vacina para prevenir e reduzir as condições graves ou potencialmente fatais que podem ser causadas pelo SARS-CoV-2.

Neste contexto, no caso de vacinas experimentais sendo desenvolvidas para a prevenção da COVID-19, qualquer avaliação da Anvisa deve ser feita caso a caso, considerando a população-alvo, as características das vacinas, os dados de estudos pré-clínicos e clínicos, e a totalidade das evidências científicas disponíveis relevantes para o produto final.

Assim, diante do cenário de conhecimento atual, considerando o histórico das vacinas COVID-19 autorizadas mundialmente para uso emergencial, bem como as estratégias do Brasil para aquisição de vacinas no âmbito do acordo Covax Facility e as autorizações já concedidas pela Anvisa, foi realizada pela Gerência Geral de Medicamentos e Produtos Biológicos a terceira atualização do Guia 42/2020.

Importante relatar um breve histórico da autorização de uso emergencial de vacinas.

- Em julho de 2020, a China autorizou o uso de duas vacinas experimentais contra a COVID-19 para grupos de alto risco;

- Em outubro de 2020, a agência americana a FDA (Food and Dug Admnistration) para apoiar a emissão de uma Autorização de Uso Emergencial nos EUA, emitiu o guia sobre a "Autorização de uso Emergencial para Vacinas para a prevenção de COVID-19";
- Em 02 de dezembro de 2020, Agência Reguladora de Medicamentos e Produtos de Saúde (MHRA) do Reino Unido se tornou a primeira autoridade do ocidente a aprovar o uso emergencial de uma vacina contra a Covid-19;
- Em 02 de dezembro de 2020, a Anvisa considerando o conhecimento regulatório até aquela data, o estágio das plataformas vacinais em desenvolvimento clínico no Brasil e o princípio da precaução publicou o Guia nº42/2020.
- Em 09 de dezembro de 2020, a Agência de Saúde do Canadá (Health Canada) aprovou a primeira vacina contra Covid-19 para uso emergencial no Canadá. Em publicação, a agência comunicou que os dados disponibilizados ao Health Canada apoiam favoravelmente a eficácia e a segurança da vacina e que a relação benefícios versus os riscos da vacina foi considerada favorável para uso nos canadenses. Atualmente, há duas vacinas no Canadá, autorizadas para o uso emergencial;
- Em 28 de dezembro de 2020, a Anvisa realizou a segunda autorização do Guia nº 42/2020;
- Em 31 de dezembro de 2020, a Organização Mundial da Saúde (OMS) aprovou a primeira autorização global de uso emergencial de uma vacina contra a Covid-19. Atualmente, há duas vacinas aprovadas pela OMS e, conforme já relatado por essa autoridade, a sua aprovação não substitui a análise de cada país, mas permite que as agências reguladoras de cada nação otimizem os seus procedimentos para a liberação do imunizante; e
- Em 03 de janeiro de 2021, a autoridade da Índia, a Central Organization for Drug Standards- DGCI, autorizou o uso emergencial de duas vacinas contra a Covid-19, fabricadas e com estudos conduzidos naquele país.
- Em 17 de janeiro de 2021, a Anvisa autorizou o uso emergencial no Brasil de duas vacinas contra à COVID-19; e
- Em 04 de fevereiro de 2021, a Anvisa realizou a segunda autorização do Guia nº 42/2020.

## II - DAS ALTERAÇÕES

Trouxe esse breve relato para contextualizar as **principais alterações** no Guia 42/2020, as quais destaco:

### a) Estudo de Fase 3

O texto do Guia passou a estipular que a vacina candidata a autorização de uso emergencial deve preferencialmente possuir um Dossiê de Desenvolvimento Clínico de Medicamento (DDCM) anuído pela Anvisa e o ensaio clínico fase 3, pelo menos, em andamento e em condução no Brasil.

Quanto a Estudos de Fase 3 que não forem conduzidos no Brasil, ficam estabelecidos os seguintes compromissos:

- acompanhamento dos participantes para a avaliação de eficácia e segurança dos voluntários do estudo pivotal por pelo menos 1 ano;
- garantia de acesso aos dados gerados em sua totalidade;
- demonstração que estudos pré-clínicos e clínicos foram conduzidos conforme as diretrizes aceitas nacional e internacionalmente;

- demonstração de que os dados clínicos obtidos em outros países sejam aplicáveis à população brasileira;
- conclusão do desenvolvimento da vacina em todos os aspectos, apresentação e discussão dos resultados com a Anvisa e solicitação do registro sanitário; e
- prazo de análise de até 30 dias para os pedidos de uso emergencial de vacinas Covid-19, sem estudos clínicos de fase 3 conduzidos no Brasil.

### b) Outros Ajustes

Em um total de 13 (treze) itens, os quais cuidam de melhor definição dos requisitos regulatórios para que as informações sejam submetidas de maneira completa à Anvisa, bem como correções textuais ao então texto vigente. As alterações estão detalhadas no portal da Anvisa.

<b>III - ESTUDO NO BRASIL - RACIONAL TÉCNICO PARA A PREVISÃO INICIAL E PARA A ALTERAÇÃO POSTERIOR</b>	<b>CLÍNICO</b>	<b>FASE</b>	<b>3</b>
---	----------------	-------------	----------

Esclarece-se que, quando da proposição inicial do Guia 42/2020, no contexto de um processo novo em que, se não muito bem conduzido, poderia trazer riscos de danos graves ou irreversíveis à saúde, e como é habitual e necessário em temas de saúde em que dados e estudos ainda apontam incertezas científicas importantes, a Anvisa se guiou pelo princípio da precaução e estabeleceu a necessidade de que os estudos clínicos de fase 3 fossem conduzidos no País para que viessem a sustentar a autorização temporária de uso emergencial de vacinas COVID-19. Dessa forma, no intuito de garantir maior acesso ao desenho do estudo, informações e dados sobre a vacina para conceder autorização temporária de uso emergencial de vacinas ainda em estágio de desenvolvimento, foi previsto a realização de estudos clínicos fase 3 em território nacional.

À época, prática semelhante foi adotada em autoridades reguladoras estrangeiras com equivalente maturidade regulatória à do Brasil.

A Autoridade Regulatória dos Estados Unidos, até o momento, aprovou duas vacinas (BioNTech/Pfizer e Moderna) na condição temporária de uso emergencial. Ambas tiveram o desenvolvimento clínico, incluindo a fase 3, em território americano. Adicionalmente, em acompanhamento próximo do desenvolvimento das vacinas, acordou compromissos de monitoramento específicos para a população americana. Nesse quesito, ainda que existam acordos de confidencialidade em vigor entre a nossa Agência e nossa contraparte estadunidense, há dados e informações que dependem de autorização expressa do desenvolvedor de vacinas para que possam vir a ser compartilhadas internacionalmente entre reguladores.

Nessa mesma linha, a autoridade reguladora europeia, por sua vez, concedeu autorização condicional a três vacinas (AstraZeneca/Oxford, BioNTech/Pfizer e Moderna), que também realizaram estudos clínicos em territórios dos seus países membros.

Já o conjunto de autoridades russas que atuam na autorização de vacinas, até o momento, concederam autorização condicional a três vacinas russas Sputnik V, Gam-COVID-Vac e EpiVacCorona), que também estão desenvolvendo seus estudos clínicos em território russo.

Do mesmo modo, no Reino Unido, sua autoridade reguladora até o momento também aprovou três vacinas (AstraZeneca/Oxford, BioNTech/Pfizer e Moderna) na condição temporária e para uso emergencial que tiveram os estudos clínicos fase 3 conduzidos em seus territórios.

A ex-presidente da Força-Tarefa de Vacinas do Reino Unido, Kate Bingham, chegou a afirmar que o motivo pelo qual o Reino Unido adquiriu um bom suprimento de vacinas em comparação com outros países foi justamente por causa de sua capacidade de concluir os ensaios clínicos rapidamente e em alto padrão por meio do registro do National Health Service (NHS) - com cerca de 400.000 voluntários se

inscrevendo "antes mesmo dos EUA começarem seus estudos de Fase 3" (<https://www.bbc.com/news/uk-55850352>). Observa-se, portanto, que ter estudos clínicos fase 3 desenvolvidos em seu território, ao contrário de atrasar ou burocratizar o processo de avaliação e autorização de vacinas, o acelera, ao fornecer mais informações e certezas científicas para subsidiar a tomada de decisão da autoridade reguladora.

Essas autoridades, no escopo de submissão contínua e da proximidade com que vinham acompanhando o desenvolvimento das vacinas e os estudos clínicos fase 3 em seus territórios, conseguiram aprovar a vacina tão logo os resultados dos estudos forneceram evidências da segurança e eficácia necessárias, segundo os parâmetros adotados nacionalmente por cada país.

Neste momento, em que o mundo regulatório ganhou experiência com o acompanhamento próximo do desenvolvimento de vacinas COVID-19, e, graças a essa experiência, já foi possível observar o início da vacinação de grupos de risco em grande parte do mundo, dando continuidade às ações de monitoramento durante a vacinação, reuniu-se mais elementos que suportam a flexibilização da exigência de que a fase 3 do Estudo Clínico seja realizado em território nacional. Tal medida passa a ser suportada então pelos requisitos já mencionados anteriormente.

Cabe ainda um esclarecimento quanto aos prazos que vem sendo internacionalmente praticados para a concessão de autorização temporária de uso emergencial. Esclarece-se que a maioria dos processos que culminam na autorização de uso emergencial internacionalmente são resultado de longo acompanhamento de submissão contínua de dados e informações, seguidos por sucessão de reuniões de orientações e esclarecimentos para submissão de detalhamento de informações necessárias à uma decisão sólida. Dessa forma, essas autorizações têm sido alcançadas ao fim de meses de interação, que tem variado, em média entre 2 a 6 meses, para que seja possível reunir evidências que suportam a aprovação. Com o avanço do conhecimento das tecnologias, processos de fabricação e da própria doença, esses tempos podem vir a ser menores.

Destaco que as áreas técnicas da Anvisa, por meio da atuação da Assessoria Internacional da Agência tem ampliado a interação com as mais diversas autoridades reguladoras que vem conduzindo os processos de autorização de uso emergencial ou o registro das vacinas COVID-19, por exemplo com a OMS, FDA, EMA, MHRA, SWISSMEDIC ANMAT, NMPA, COFEPRIS, ROSZDRAVNADZOR e outras, ou seja, a busca de informações vem ocorrendo tanto bilateralmente, quanto no âmbito das iniciativas de convergência regulatória de que a Anvisa participa, os quais são foros de relevância, mas mantendo a autonomia regulatória do Brasil.

Por fim, o momento é unir todas as forças e buscar as soluções que sejam capazes de reduzir os impactos dessa pandemia nos brasileiros, em especial, nos mais vulneráveis. Importante também acompanhar os impactos das mutações do SARS-CoV-2. Assim, vejo como importante considerarmos que é possível, ou até mesmo, necessário que as vacinas tenham que fazer estudos específicos para confirmar a eficácia, em especial nos países que possuem cepas com impactos relevantes nas mutações, seja na virulência ou na maior transmissão. Ressalto a importância das vacinas com ensaios clínicos multicêntricos, como ocorreu, por exemplo, com algumas vacinas. Além disso, a continuidade da realização de estudos após a autorização de uso emergencial ou até mesmo após o registro, podendo ser estudos: epidemiológicos, observacionais ou fase IV, os quais também possam ser capazes de confirmar a eficácia para as cepas mutante. Destaco também, a importância da rápida identificação genômica do vírus. Neste contexto, reforço que as aprovações das vacinas, precisam de muito acompanhamento, conhecimento do desenvolvimento clínico e do compromisso das empresas em continuar os estudos. Assim, reitero a importância da união, do fortalecimento do conhecimento, das instituições técnicas do país e dos investimentos nas pesquisas. Para tanto, ratifico que a Anvisa não é o obstáculo a saúde pública. Repiso o compromisso institucional com o acesso, dentro do senso de urgência que a pandemia exige, em especial, para aqueles que escolheram lutar na área da saúde.

IV - SAIBA                    MAIS                    SOBRE  
CENÁRIO DAS AUTORIZAÇÕES DE USO EMERGENCIAL DAS VACINAS COVID-19

**País/Autoridade Regulatória ----- Informações Técnicas/Relatórios Públicos Disponíveis**

1- Arábia Saúdita, SFDA (<https://sfda.gov.sa/en/node/66120>)

2- Argentina, ANMAT

- 2.1 Sputnik: (<https://www.argentina.gob.ar/noticias/informe-de-la-anmat-sobre-la-vacuna-sputnik-v> )
- 2.2 AstraZeneca/Oxford (<https://www.argentina.gob.ar/noticias/ampliacion-del-informe-tecnico-sobre-la-autorizacion-de-uso-de-vacunagam-covid-vac-sputnik>)

3- Austrália, TGA (<https://www.tga.gov.au/covid-19-vaccine-pfizer-australia-comirnaty-bnt162b2-mrna>)

4- Brasil, ANVISA

- 4.1 AstraZeneca/Oxford/Fiocruz (<https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/noticias-anvisa/2021/confira-materiais-da-reuniao-extraordinaria-da-dicol/relatorio-bases-tecnicas-para-decisao-do-uso-emergencial-final-4-1.pdf>)
- 4.2 Coronavac/Instituto Butantan (<https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/noticias-anvisa/2021/confira-materiais-da-reuniao-extraordinaria-da-dicol/relatorio-bases-tecnicas-para-decisao-do-uso-emergencial-final-4-1.pdf>)

5- Canadá, HC

- 5.1 BioNTech/Pfizer (<https://covid-vaccine.canada.ca/pfizer-biontech-covid-19-vaccine/product-details>)
- 5.2 Moderna (<https://covid-vaccine.canada.ca/moderna-covid-19-vaccine/product-details>)

6- China, NMPA - relatórios públicos não localizados

- 6.1 Sinovac
- 6.2 Sinopharm

7- Cingapura, HSA

- 7.1 BioNTech/Pfizer ([https://www.hsa.gov.sg/announcements/dear-healthcare-professional-letter/interim-authorisation-of-pfizer-biontech-covid-19-vaccine-\(bnt162b2\)-for-active-immunisation-to-prevent-covid-19-disease-in-singapore](https://www.hsa.gov.sg/announcements/dear-healthcare-professional-letter/interim-authorisation-of-pfizer-biontech-covid-19-vaccine-(bnt162b2)-for-active-immunisation-to-prevent-covid-19-disease-in-singapore))
- 7.2 Moderna (<https://www.hsa.gov.sg/announcements/press-release/hsa-grants-interim-authorisation-for-moderna-covid-19-vaccine-in-singapore>)

8- Estados Unidos, FDA

- 8.1 BioNTech/Pfizer (<https://www.fda.gov/emergency-preparedness-and-response/coronavirus-disease-2019-covid-19/pfizer-biontech-covid-19-vaccine>)
- 8.2 Moderna (<https://www.fda.gov/emergency-preparedness-and-response/coronavirus-disease-2019-covid-19/moderna-covid-19-vaccine>)

## 9 - Índia, MoH

- 9.1 - AstraZeneca/Oxford - relatório público não localizado

## 10 - Organização Mundial da Saúde - OMS

- 10.1 - BioNTech/Pfizer

- 10.2 - Moderna

Informações gerais sobre o status das avaliações pela OMS podem ser consultados neste link: [https://extranet.who.int/pqweb/sites/default/files/documents/Status\\_COVID\\_VAX\\_Dec2020.pdf](https://extranet.who.int/pqweb/sites/default/files/documents/Status_COVID_VAX_Dec2020.pdf)

## 11 – Reino Unido, MHRA

- 11.1 AstraZeneca/Oxford (<https://www.gov.uk/government/publications/regulatory-approval-of-covid-19-vaccine-astrazeneca>)
- 11.2 BioNTech/Pfizer (<https://www.gov.uk/government/publications/regulatory-approval-of-pfizer-biontech-vaccine-for-covid-19>)
- 11.3 Moderna (<https://www.gov.uk/government/publications/regulatory-approval-of-covid-19-vaccine-moderna>)

## 12 - Rússia, Roszdravnadzor

- 12.1 Sputnik V (Gamaleya) ([http://grls.rosminzdrav.ru/Grls\\_View\\_v2.aspx?routingGuid=be951906-cc2c-40ff-af19-30edb36c68ad&t=](http://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=be951906-cc2c-40ff-af19-30edb36c68ad&t=))
- 12.2 Gam-COVID-Vac ([http://grls.rosminzdrav.ru/Grls\\_View\\_v2.aspx?routingGuid=d494c688-0bc6-4c30-9e81-23f043ceb43e&t=%C2%A0](http://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=d494c688-0bc6-4c30-9e81-23f043ceb43e&t=%C2%A0))
- 12.3 EpiVacCorona Vaccine ([http://grls.rosminzdrav.ru/Grls\\_View\\_v2.aspx?routingGuid=5c70cfe4-a12f-41ad-89a2-4ec1270d7bca&t=](http://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=5c70cfe4-a12f-41ad-89a2-4ec1270d7bca&t=))

## 13 - Suíça, Swissmedic

- 13.1 BioNTech/Pfizer ([https://www.swissmedic.ch/swissmedic/en/home/news/coronavirus-covid-19/covid-19-impfstoff\\_erstzulassung.html](https://www.swissmedic.ch/swissmedic/en/home/news/coronavirus-covid-19/covid-19-impfstoff_erstzulassung.html))
- 13.2 Moderna (<https://www.swissmedic.ch/swissmedic/en/home/news/coronavirus-covid-19/zulassung-covid-19-impfstoff-moderna.html>)

## 14 – União Europeia, EC/EMA

- 14.1 AstraZeneca/Oxford (<https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/summaries-opinion/covid-19-vaccine-astrazeneca>)
- 14.2 BioNTech/Pfizer (<https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/comirnaty>)

14.3 Moderna (<https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/summaries-opinion/covid-19-vaccine-moderna>)



Documento assinado eletronicamente por **Meiruze Sousa Freitas, Diretora**, em 09/02/2021, às 11:54, 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](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 **1322472** e o código CRC **A0906381**.