



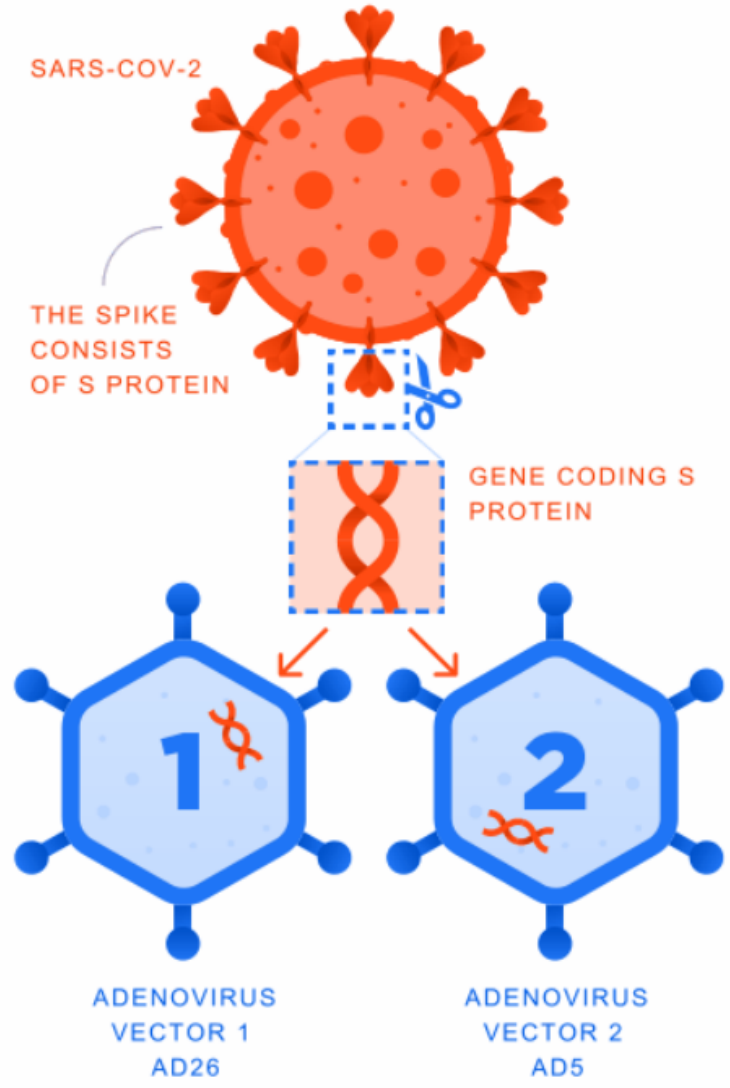
CORONAVÍRUS • COVID - 19 • VACINA

Parecer Técnico sobre a Vacina Sputnik V – Dados Avaliados Até o Momento

Gerência-Geral de Medicamentos e Produtos Biológicos

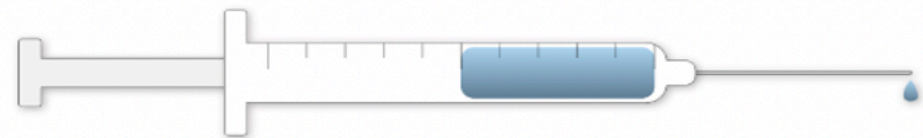


CORONAVÍRUS • COVID - 19 • VACINA



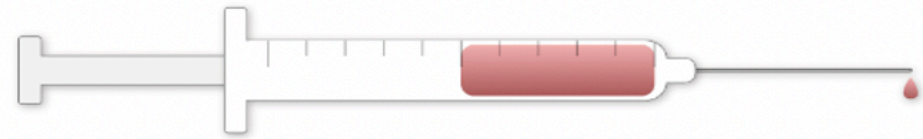
Sputnik V

First dose:
Ad26



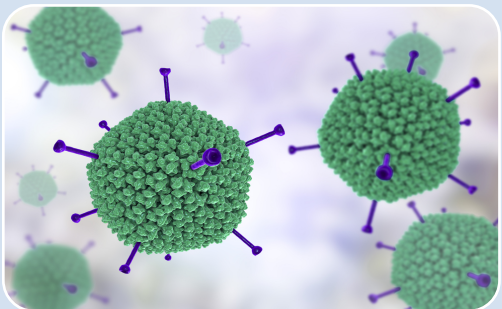
0.5ml

Second dose
21 days later:
Ad5



Fonte/arte: © Gamaleya Center, RDIF

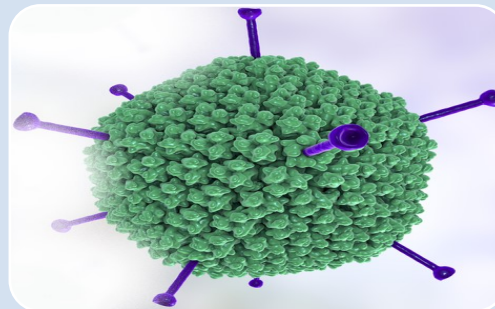
CORONAVÍRUS • COVID - 19 • VACINA



Adenovírus são naturalmente vírus que se replicam



O adenovírus tem a região responsável por sua replicação (E1) removida de seu DNA



O adenovírus perde a sua capacidade de replicar

[Crédito das imagens](#)

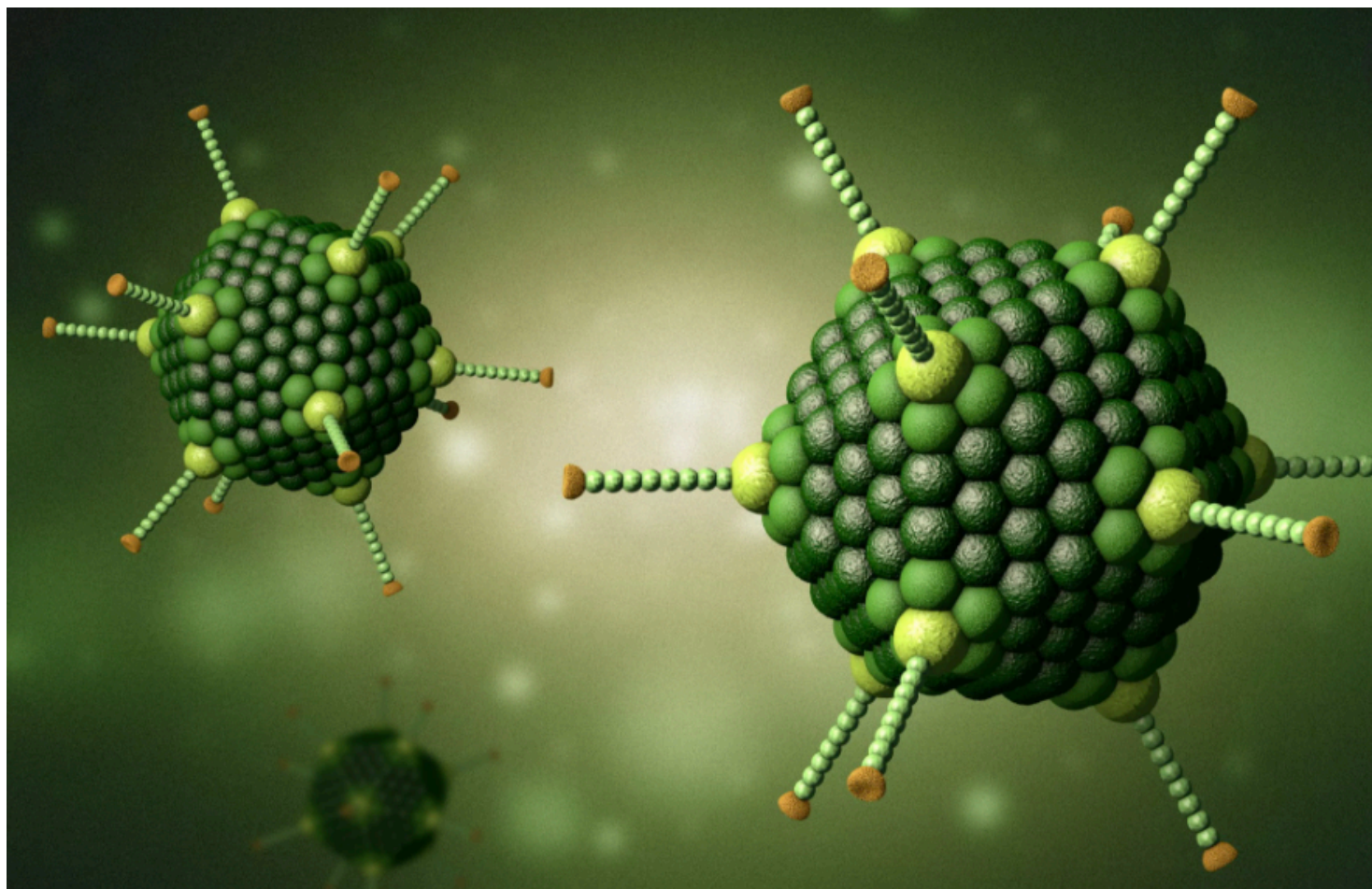
<https://thenativeantigencompany.com/products/adenovirus-type-5-particles-cmv-gfp/>

<https://www.biologyonline.com/tutorials/genetic-engineering-advantages-disadvantages>



CORONAVÍRUS • COVID - 19 • VACINA

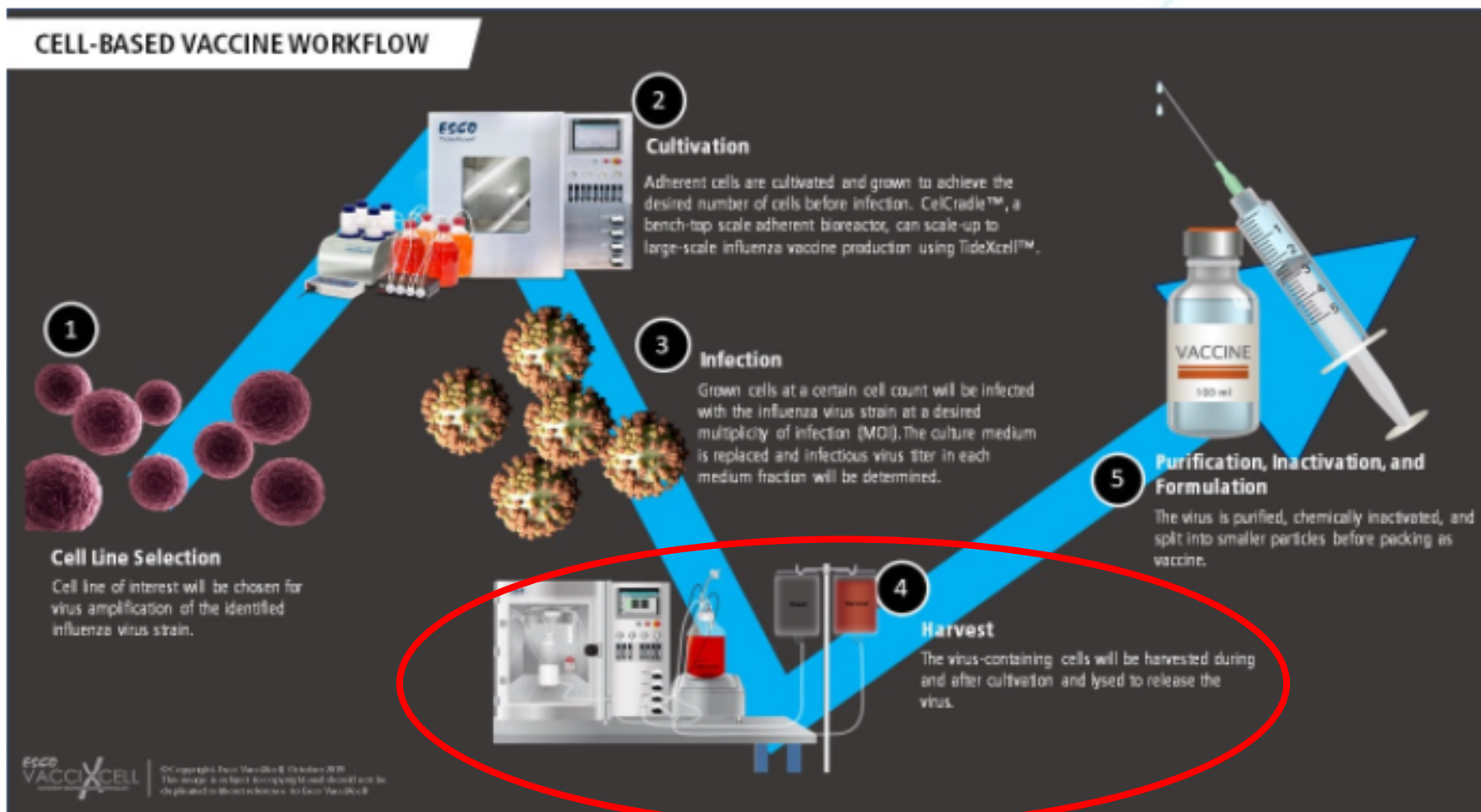
Presença de adenovírus replicante na vacina



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

CORONAVÍRUS • COVID - 19 • VACINA

Presença de adenovírus replicante na vacina



É na etapa de cultivo do vírus, durante a replicação nas células especiais que podem ocorrer eventos de recombinação. As células para cultivo de vírus modificados não replicantes, não podem permitir a recombinação que leve ao vírus a readquirir a capacidade de replicação.



CORONAVÍRUS • COVID - 19 • VACINA

Presença de adenovírus replicante na vacina

Houve a deleção da região E1 dos adenovírus 5 e 26 da vacina Sputnik

Adenovírus replicante **detectado em todos os lotes apresentados da vacina** Sputnik para o componente II (Ad5): provável recombinação

O componente I (Ad26) não é avaliado quanto a adenovírus replicante

Em desacordo com o desenvolvimento de vacinas de vetor viral^{1,2}

Em desacordo com um perfil de qualidade esperado

Especificação para vírus replicantes não justificada

Quando comparada com recomendações internacionais¹

Quando comparada com outras vacinas de adenovírus

¹https://www.edqm.eu/sites/default/files/medias/fichiers/COVID-19/recombinant_viral_vectorized_vaccines.pdf

²<https://www.fda.gov/media/113760/download>



CORONAVÍRUS • COVID - 19 • VACINA

Determination of specific activity

Determination of the specific activity of vaccinated material is carried out by the culture method to monitor the cultivation process.

Specific safety

Specific safety control (presence of replication-competent adenoviruses) is performed for viral collection of Ad5 (component II) using a plaque-forming reaction on a culture of A549 cells permissive for human adenoviruses.

During the propagation of recombinant adenovirus particles in the HEK293 cell culture, as a result of homologous recombination between the recombinant DNA of adenovirus particles and the adenoviral sequence integrated into the cell genome, replication-competent adenoviruses can be formed.

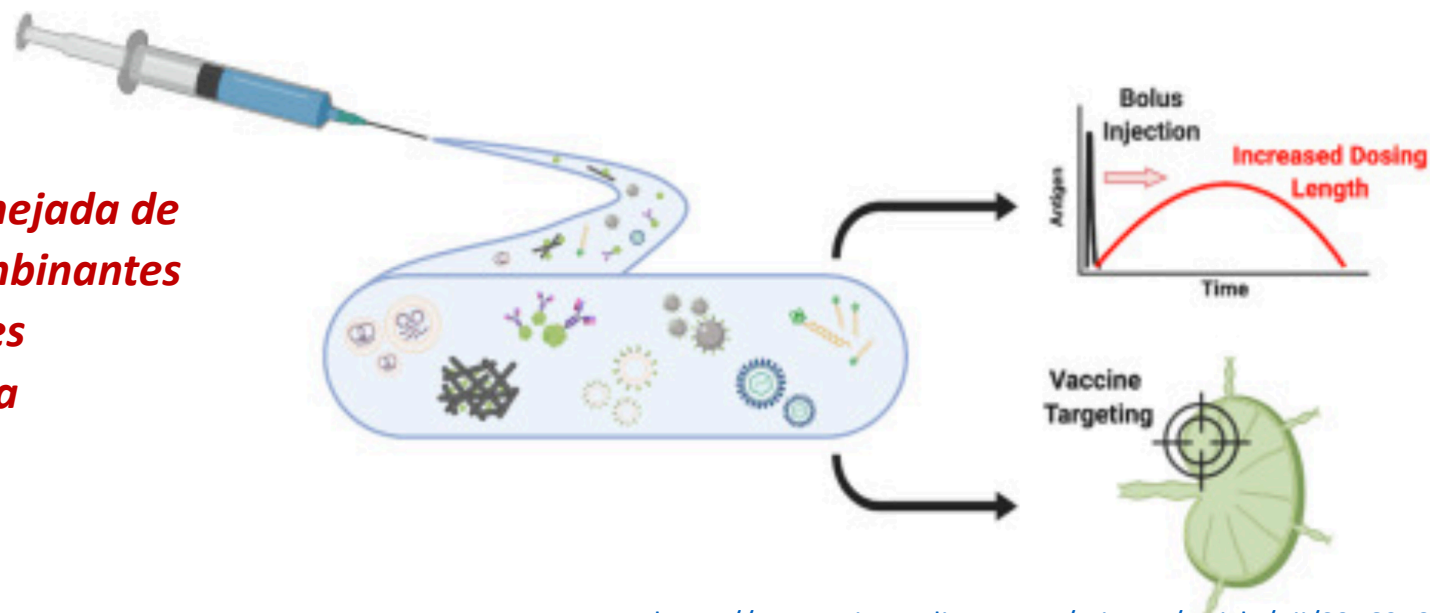
Safety control at the stage of viral collection is performed to monitor the cultivation process and prevent the possibility of producing low-quality products.



CORONAVÍRUS • COVID - 19 • VACINA

Presença de adenovírus replicante na vacina

Presença não planejada de Adenovírus Recombinantes Replicantes na vacina



Fonte: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0169409X2030065X>

Não foram estudados os impactos em segurança da vacina Sputnik com vírus replicantes

Perfil de biodistribuição não estudado – Impactos em segurança

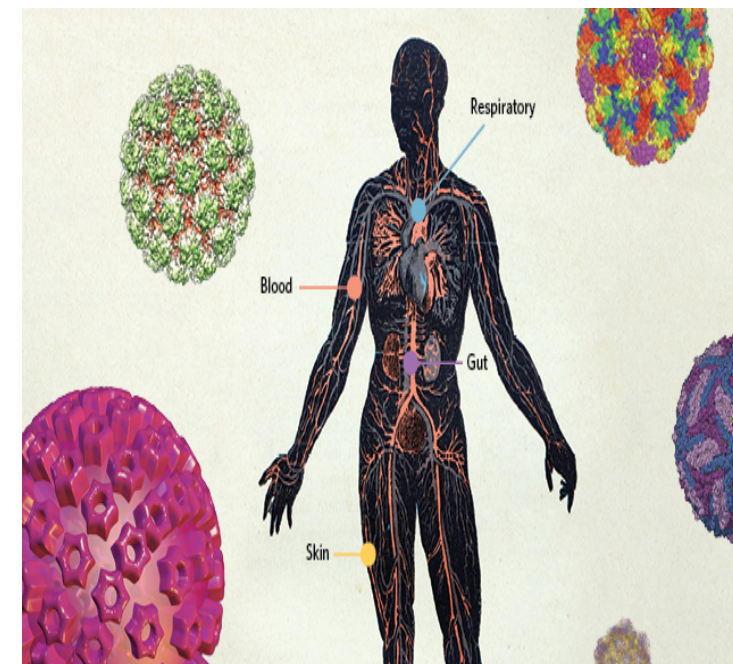
Vírus replicantes não desejáveis presentes na vacina

porém

Não foram apresentados estudos não clínicos de biodistribuição, persistência e toxicidade relacionada ao perfil de biodistribuição dos Adenovirus Recombinantes Replicantes *in vivo*

Não foram apresentados estudos de biodistribuição e persistência dos Adenovirus Recombinantes Replicantes no organismo humano

Pode haver impactos em segurança!





CORONAVÍRUS • COVID - 19 • VACINA

Avaliação não clínica e clínica sobre segurança

Perfil de biodistribuição não estudado – Impactos potenciais em segurança

Perguntas cruciais não respondidas

1. Os vírus replicantes podem permanecer por quanto tempo no organismo humano?
2. Em quais órgão e tecidos podem ser encontrados?
3. Podem causar algum dano em tecidos e órgãos? Dependente da quantidade?
4. Esse vírus replicantes podem ser transmitidos a outras pessoas?
5. O que significa em termos de segurança para quem receber a vacina?
6. Risco aumentado de eventos adversos? Tromboembólicos? Outros?

Adenovírus:
Investigação de
Causalidade
Eventos
Adversos
Tromboembólicos



CORONAVÍRUS • COVID - 19 • VACINA

Avaliação de Eficácia, Segurança e Imunogenicidade



CORONAVÍRUS • COVID - 19 • VACINA

Avaliação de Eficácia, Segurança e Imunogenicidade

Dados de suporte para as conclusões sobre eficácia, segurança e imunogenicidade
Estudos não clínicos e 4 estudos clínicos

Dados de segurança e imunogenicidade: **4 estudos clínicos**

Dados de eficácia: **um único estudo clínico (fase 3) conduzido na Rússia**

Foram detectadas falhas e dados faltantes nos relatórios que limitam as possibilidades de conclusões

Avaliação sanitária \neq Avaliação por Revista Científica



CORONAVÍRUS • COVID - 19 • VACINA

Avaliações clínicas iniciais de Segurança e Imunogenicidade

Dois estudos iniciais (fase 1 e 2) para avaliação de segurança e imunogenicidade

1. Estudo em adultos

38 voluntários saudáveis de ambos os sexos com idade entre 18 e 60 anos

2. Estudo em idosos

108 voluntários saudáveis de ambos os sexos acima de 60 anos

Resultados reportados

Respostas imunes humoral e celular evidenciadas

Não foram detectadas preocupações de segurança não esperadas para vacinas

Limitação de avaliação de resultados por ausência de validação de metodologias



CORONAVÍRUS • COVID - 19 • VACINA

Avaliação Clínica de Segurança

Estudo de fase 3

21.862 participantes entre 18 e 92 anos, conduzido na Rússia
Acompanhamento previsto dos participantes do estudo por 6 meses

Principais resultados reportados

16.795 casos de eventos adversos foram relatados em 7.998 voluntários
70 casos de Eventos Adversos Graves (SAES) foram relatados em 68 voluntários
4 mortes foram relatadas durante o estudo
Conclusão sobre não associação causal de SAEs e mortes no estudo com a vacina

Limitações



CORONAVÍRUS • COVID - 19 • VACINA

Avaliação Clínica de Segurança

Falhas na avaliação dos eventos adversos

- Não fica claro **como os participantes do estudo de fase 3 foram instruídos a registrar os eventos adversos** e como eles deveriam informar a equipe do centro clínico sobre essas ocorrências;
- Não foi informado como os eventos adversos registrados pelos pacientes foram avaliados pela equipe médica;
- Não foi apresentada descrição dos casos de eventos adversos graves para possibilitar a análise de causalidade;
- Foi evidenciado **casos de eventos adversos graves (óbitos) com avaliação limitada de causalidade** em relação à vacina experimental.



CORONAVÍRUS • COVID - 19 • VACINA

Avaliação Clínica de Segurança Falhas na avaliação dos eventos adversos

- Evento adverso de interesse especial é uma **ocorrência clinicamente significativa com potencial de ser associada à vacina** e que precisa ser cuidadosamente monitorada;
- Apenas um evento adverso de interesse especial foi incluído no estudo: **o agravamento da Covid-19 em razão da aplicação da vacina**;
- A falta dessas informações **impede que sejam identificadas possíveis reações adversas importantes que precisam constar em bula** para direcionar a conduta dos profissionais de saúde;
- Vacinas de plataforma semelhantes podem apresentar eventos adversos específicos.



CORONAVÍRUS • COVID - 19 • VACINA

Avaliação Clínica de Segurança

Ausência de análise de segurança para grupos específicos

- Não foi analisado o perfil de segurança da vacina:
 - Por faixa etária
 - Comorbidades;
 - Soropositivos para o Sars-CoV2



CORONAVÍRUS • COVID - 19 • VACINA

Avaliação de Eficácia

Estudo pivotal de fase 3

Estudo controlado por placebo, duplo cego, conduzido na Rússia

Objetivo principal: Demonstrar a superioridade da vacina de vetor combinado Gam-COVID-Vac contra a infecção por coronavírus induzida por SARS-CoV-2 em comparação com um placebo

21.862 participantes entre 18 e 92 anos

Acompanhamento previsto dos participantes por 6 meses



CORONAVÍRUS • COVID - 19 • VACINA

Avaliação de Eficácia

Resultados reportados

Vaccine Efficacy – First COVID-19 Occurrence From 21 Days After Dose 1(Day of the Dose 2), by Subgroup					
Efficacy Endpoint	Total number of cases	Vaccine N cases (N volunteers)	Placebo N cases (N volunteers)	Vaccine efficacy (95% CI) 100x(1-OR)	P value
Overall	78	16 (14964)	62 (4902)	91.6 (85.6-95.2)	<0.0001
Age group (years)					
18-30	5	1 (1596)	4 (521)	91.9 (51.2-99.3)	0.0146
31-40	17	4 (3848)	13 (1259)	90.0 (71.1-96.5)	<0.0001
41-50	19	4 (4399)	15 (1443)	91.3 (73.7-96.9)	<0.0001
51-60	27	5 (3510)	22 (1146)	92.7 (81.1-97.0)	<0.0001
>60	10	2 (1611)	8 (533)	91.8 (67.1-98.3)	0.0004
Sex					
Male	46	7 (9143)	39 (3015)	94.2 (87.2-97.4)	<0.0001
Female	32	9 (5821)	23 (1887)	87.5 (73.4-94.2)	<0.0001

Conclusões sobre eficácia foram limitadas devido a falhas em desenho, condução e análises não adequadas



CORONAVÍRUS • COVID - 19 • VACINA

Como chegamos à conclusão de que um estudo é confiável?

(ICH e OMS) → métodos para avaliação da eficácia têm que ser predefinidos em protocolos para permitir a avaliação de forma semelhante de todos os participantes



Análise de confiabilidade da Anvisa = investigação de vieses que podem comprometer os resultados

A confiança em resultados de estudos clínicos está ligada ao controle de fatores de confundimento (vieses)



CORONAVÍRUS • COVID - 19 • VACINA

Dados sobre a eficácia da vacina são incertos

Relatórios não demonstram uma avaliação padronizada dos participantes

Sem predefinição do período aceitável para coleta de amostras para PCR a partir do início dos sintomas

Vieses

Vieses

Vieses

Sem predefinição de quais sintomas seriam considerados suspeitos e deveriam levar à decisão de coleta de amostras para teste PCR

Vieses

Vieses

Sem predefinição de quais tipos de amostras clínicas deveriam ser coletadas

Vieses

Vieses

Não se pode excluir a possibilidade de terem ocorrido casos que foram considerados negativos durante o estudo, quando, na verdade, poderiam ser positivos para Covid-19.



CORONAVÍRUS • COVID - 19 • VACINA

Avaliação de Imunogenicidade

Avaliação de imunogenicidade

Avaliação principal em estudo de fase 3

Avaliação de Anticorpos Neutralizantes

100 participantes (72 vacinados e 20 placebo)- dia 42 após a primeira dose

Título geométrico médio de anticorpos neutralizantes vacinados: 44,47

Taxa de soroconversão (aumento 4x)

Vacinados: 95,83% / Placebo: 7,14%



CORONAVÍRUS • COVID - 19 • VACINA

Avaliação de Imunogenicidade – Estudo fase 3

Avaliação de imunogenicidade

Avaliação principal em estudo de fase 3

Avaliação de Anticorpos de ligação

42 dias após a primeira dose

456 participantes (342 grupo vacinado e 114 grupo placebo)

Título geométrico médio de anticorpos neutralizantes em vacinados: 8.996

Taxa de soroconversão (aumento 4x)

Vacinados:98.25% / Placebo: 14.91%

Avaliação de Resposta Celular

Produção de IFN γ 28 dias após a primeira dose

58 voluntários (44 grupo vacinado e 14 do placebo)

Produção de IFN γ em 100% dos participante - média de 32.44 pg/ml)

Não foram apresentados resultados após 42 dias para demonstrar a persistência ou decaimento de anticorpos

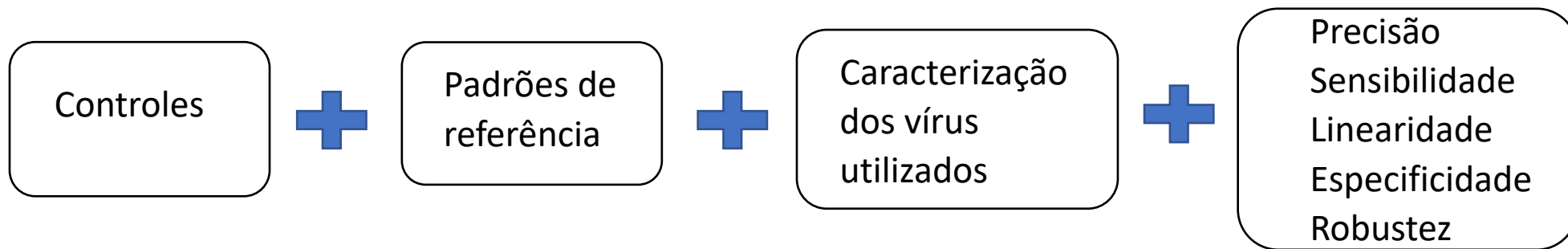


CORONAVÍRUS • COVID - 19 • VACINA

Faltam informações sobre as repostas imunes induzidas pela vacina

Não foram apresentados relatórios de validação dos testes utilizados na avaliação da resposta imune

A validação é um requerimento para demonstração que os resultados obtidos correspondem a resultados verdadeiros



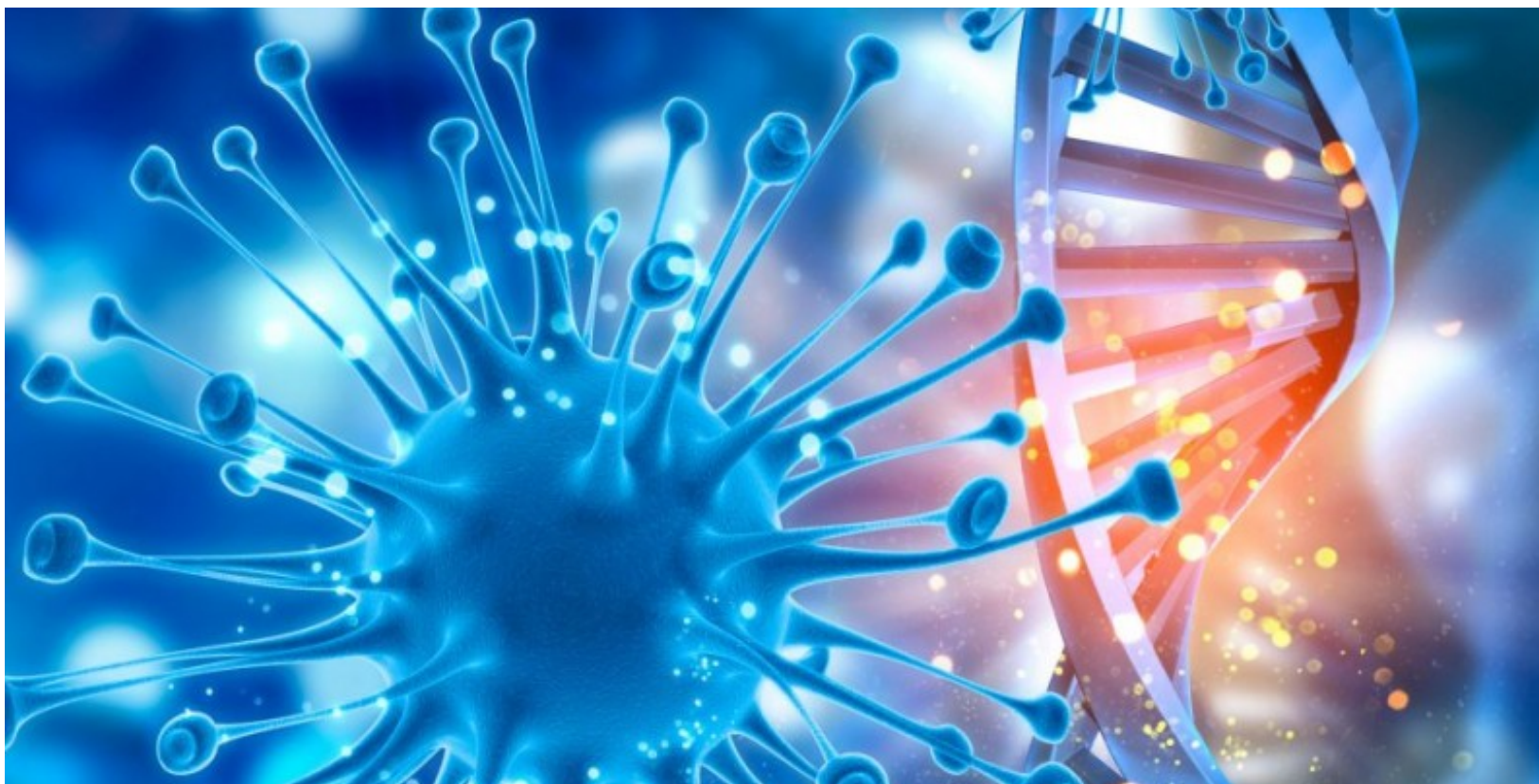
24

Avaliação dos Dados de Qualidade



CORONAVÍRUS • COVID - 19 • VACINA

As características da vacina não foram bem estudadas

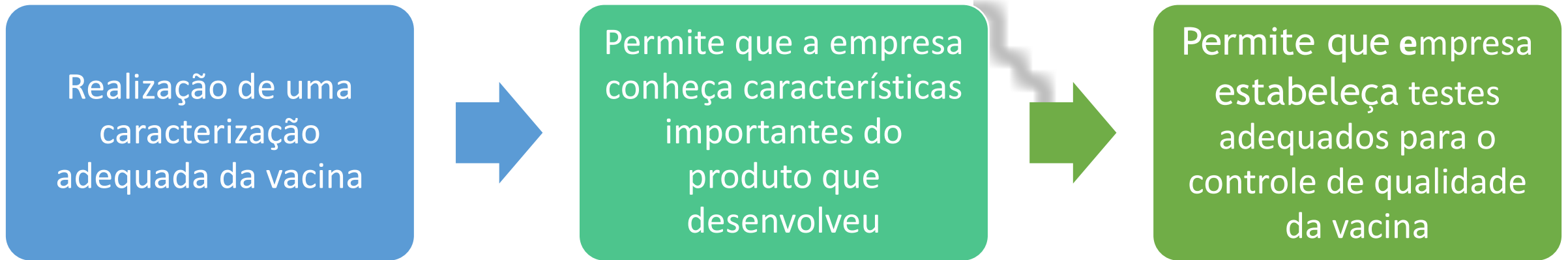


Fonte: <https://www.cbnrecife.com/artigo/centro-de-biologia-molecular-para-detectar-covid-19>



CORONAVÍRUS • COVID - 19 • VACINA

Expectativa Regulatória para Caracterização da Vacina





CORONAVÍRUS • COVID - 19 • VACINA

As características da vacina não foram bem estudadas

Incertezas quanto ao conhecimento sobre o perfil de qualidade da vacina

Não garante que características importantes para a eficácia foram avaliadas

Não se sabe quanta variação nos resultados dos testes seria aceitável

A empresa não caracterizou: partículas cheias e vazias, expressão da proteína Spike de forma direta, infectividade, agregados virais

Apenas 1 lote foi caracterizado

Potencial impacto na avaliação de eficácia da vacina



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>



CORONAVÍRUS • COVID - 19 • VACINA

Questões não respondidas sobre o desenvolvimento da vacina

Mudança do local de fabricação da substância ativa e do produto acabado

Mudanças das etapas de fabricação da substância ativa

Quais ajustes foram necessários para transferir a produção da vacina entre os diferentes fabricantes?

Qual o impacto do novo fabricante para a qualidade da vacina?

O produto ainda é comparável ao utilizado nos estudos clínicos?

Impacto na segurança e eficácia da vacina?

Impacto na estabilidade da substância ativa e do produto acabado?

Impacto nas características da vacina (dados de caracterização)?



CORONAVÍRUS • COVID - 19 • VACINA

Questões não respondidas sobre o desenvolvimento da vacina

Mudança de escala de 5L para 1000L

O produto ainda é comparável ao utilizado nos estudos clínicos?

Tem impacto na estabilidade da substância ativa e do produto acabado?

Tem impacto nas características da vacina (caracterização)?

Os métodos foram transferidos para outros laboratórios? Qual o impacto?

Foram feitas alterações nos testes? Quais?

O novo teste é melhor ou equivalente que o antigo?

Os dados gerados com o método antigo ainda são válidos para manter as conclusões de comparabilidade do produto?



CORONAVÍRUS • COVID - 19 • VACINA

Não é possível estabelecer se os lotes utilizados nos estudos clínicos (5L) são comparáveis aos lotes de 1000L a serem enviados para o Brasil



CORONAVÍRUS • COVID - 19 • VACINA

Diretrizes para Avaliação do Histórico de Desenvolvimento

O consenso científico sobre o desenvolvimento de vacinas foi mantido no contexto da pandemia¹

Dados mínimos sobre a qualidade do produto, que garantam a sua segurança e eficácia, devem ser apresentados

Para as vacinas já aprovadas até o momento no Brasil foram apresentados dados suficientes sobre o histórico de desenvolvimento e comparabilidade de lotes

¹https://www.edqm.eu/sites/default/files/medias/fichiers/COVID-19/recombinant_viral_vectored_vaccines.pdf

<https://www.fda.gov/media/139638/download>

¹[https://cdn.who.int/media/docs/default-source/in-vitro-diagnostics/covid19/considerations-who-evaluation-of-covid-vaccine_v25_11_2020.pdf?](https://cdn.who.int/media/docs/default-source/in-vitro-diagnostics/covid19/considerations-who-evaluation-of-covid-vaccine_v25_11_2020.pdf?sfvrsn=f14bc2b1_3&download=true)

[sfvrsn=f14bc2b1_3&download=true](https://cdn.who.int/media/docs/default-source/in-vitro-diagnostics/covid19/considerations-who-evaluation-of-covid-vaccine_v25_11_2020.pdf?sfvrsn=f14bc2b1_3&download=true)



CORONAVÍRUS • COVID - 19 • VACINA

O controle de qualidade é inadequado para garantir a eficácia e segurança



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



CORONAVÍRUS • COVID - 19 • VACINA

Expectativas Regulatórias para Definição de Especificações

Definição de Especificações

Dados de caracterização da vacina e requisitos de guias como ICH e OMS, entre outros

Dados de lotes para demonstrar consistência do processo produtivo, resultados históricos dos lotes clínicos e comerciais, testes de controle de qualidade e estabilidade, com a devida avaliação estatística

Garantia de que um padrão necessário de qualidade será obtido para todos os lotes fabricados



CORONAVÍRUS • COVID - 19 • VACINA

Parâmetros de Qualidade Insuficientes

Testes importantes para determinar a atividade e segurança da vacina não são realizados

Não foram apresentados dados que deem suporte às especificações propostas¹

Partículas cheias e vazias, avaliação da expressão da proteína Spike de forma direta, infectividade, avaliação de agregados virais, controle de vírus replicantes no componente I (Ad26)

¹Especificações devem ser estabelecidas de acordo com o guia ICH Q6B- Specifications: Test Procedures and Acceptance Criteria for Biotechnological/Biological Products



CORONAVÍRUS • COVID - 19 • VACINA

Potencial impacto em eficácia e segurança

Controle inadequado das características da vacina, principalmente da potência

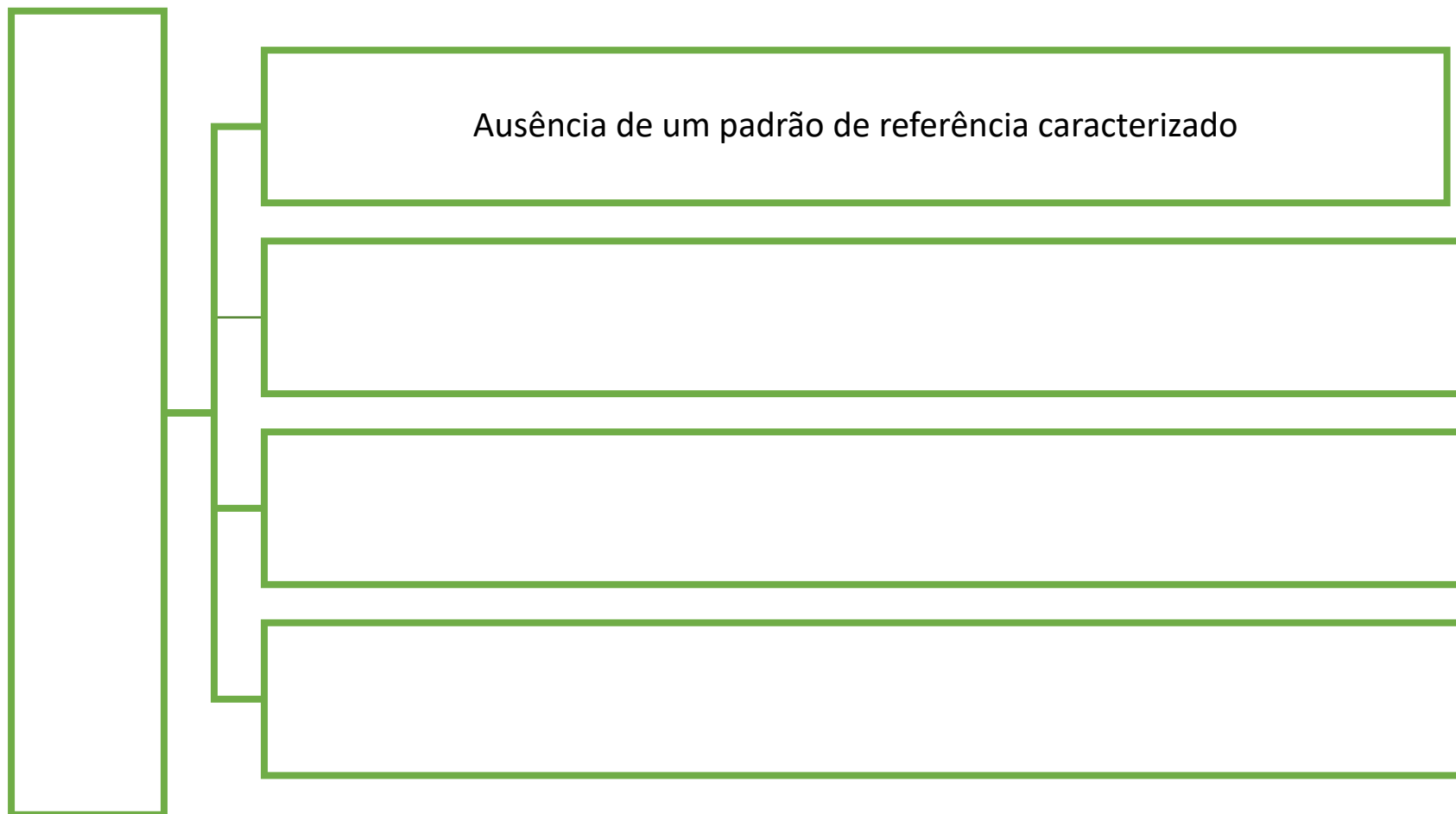
Ausência de controle para adenovírus replicante no componente I (Ad26)

Ausência de estudo sobre a segurança do limite de vírus replicantes estabelecido para o componente II (Ad5)



CORONAVÍRUS • COVID - 19 • VACINA

Falhas na Estratégia de Controle de Qualidade





CORONAVÍRUS • COVID - 19 • VACINA

Ausência de Qualificação e Validação de Métodos Críticos

Substância Ativa	
Proteína residual da cultura celular	Controle de impurezas com potencial de causar eventos adversos
Presença de micoplasma	Controle de microrganismos com potencial patogênico
Tamanho da partícula viral	Identificação de agregados de partículas virais que podem comprometer a eficácia da vacina
Atividade específica em meio de cultura (potência)	Um dos principais testes de potência da vacina
Teste de replicação em meio de cultura	Uma vez que a presença de partículas replicantes é uma grande preocupação no produto, a ausência de validação deste teste e sua utilização em apenas um dos componentes é uma deficiência importante



CORONAVÍRUS • COVID - 19 • VACINA

Ausência de Qualificação e Validação de Métodos Críticos

Produto terminado	
Esterilidade	Parâmetro crítico para produtos injetáveis
Proteína residual da cultura celular	Controle de impurezas com potencial de causar eventos adversos
Endotoxinas Bacterianas	Controle de impurezas com potencial de causar eventos adversos
Teste de replicação em meio de cultura	Uma vez que a presença de partículas replicantes é uma grande preocupação no produto, a ausência de validação deste teste e sua utilização em apenas um dos componentes é uma deficiência importante



CORONAVÍRUS • COVID - 19 • VACINA

Falha na caracterização e controle de impurezas

- Quais impurezas podem estar presentes e em qual quantidade?
- Qual a eficiência do processo produtivo em removê-las ou controlá-las?

As impurezas presentes em uma vacina devem ser investigadas de forma detalhada

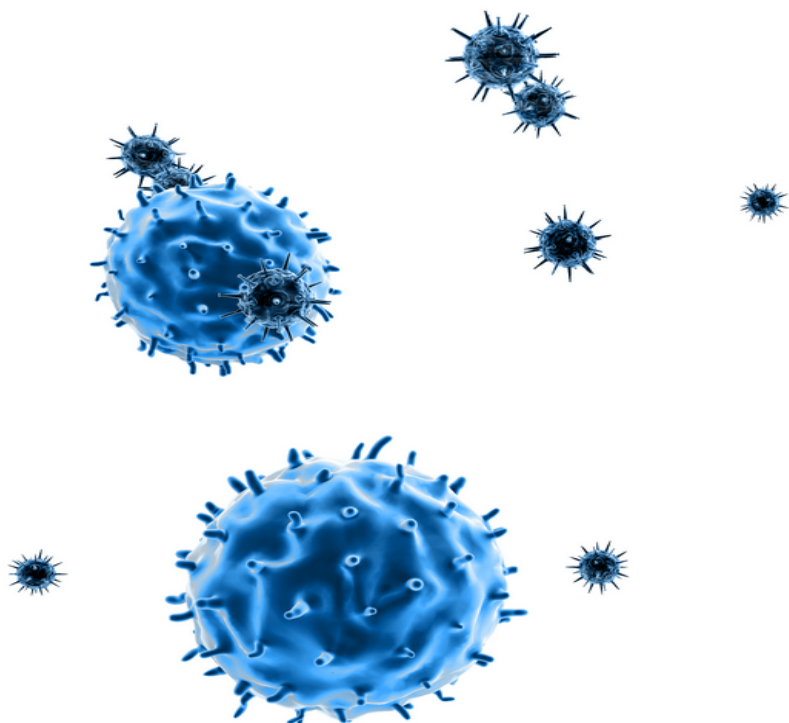
Sua presença pode causar eventos adversos: Impacto em Segurança





CORONAVÍRUS • COVID - 19 • VACINA

A empresa não demonstrou que controla de forma eficiente o processo para evitar outros vírus contaminantes



Não foi demonstrado controle adequado do processo produtivo e das matérias-primas para evitar contaminantes

Faltam testes importantes para a detecção de **vírus que podem ser introduzidos acidentalmente** no processo de fabricação¹

Potencial impacto na segurança das pessoas vacinadas

Fonte: <https://www.texcell.com/biosafety/gene-therapy/viral-testing-d/>

¹ICH Q5A- Quality of biotechnological products: viral safety evaluation of biotechnology products derived from cell lines of human or animal origin

¹Farmacopeia Europeia- 2.6.16. Tests for extraneous agents in viral vaccines for human use



CORONAVÍRUS • COVID - 19 • VACINA

Resumo de Deficiências - Qualidade

Células onde os adenovírus são produzidos permitem que sua capacidade de replicação seja readquirida

Estudos de caracterização inadequados

Caracterização inadequada das impurezas e avaliação/controlado inadequado do processo quanto a impurezas e vírus contaminantes

Estudos inadequados para embasamento das especificações

Falta de validação/qualificação de métodos de controle de qualidade

Necessidade de inclusão de testes de controle de qualidade adicionais



CORONAVÍRUS • COVID - 19 • VACINA

Resumo de Deficiências - Eficácia e segurança

Estudos de
biodistribuição

Estudos
clínicos adicionais



CORONAVÍRUS • COVID - 19 • VACINA

Conclusão

A Gerência Geral de Medicamentos e Produtos Biológicos, com base nas informações apresentadas até o momento, **não recomenda a importação da vacina Sputnik V**

Agência Nacional de Vigilância Sanitária - Anvisa



www.gov.br/anvisa