



CONSELHO FEDERAL DE MEDICINA

VACINAS EM INVESTIGAÇÃO PARA A COVID-19*

1. INTRODUÇÃO

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.

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, uma ou mais vacinas seguras e eficazes para a COVID-19.

Em 16 de março, uma candidata à vacina já estava sendo aplicada nos EUA na 1ª voluntária de pesquisa de um produto desenvolvido pela Moderna Inc.

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 a provocação necessária para que se desenvolva a imunidade sem que o indivíduo tenha que se expor aos riscos da infecção natural.

Vários métodos são usados para desenvolver novas vacinas (1). Conforme o método utilizado as vacinas são divididas em três gerações tecnológicas que se baseiam: 1) na presença do agente infeccioso inteiro na forma inativada/atenuada; 2) em partes ou proteínas do agente infeccioso especialmente imunogênicas, e; 3) em sequências de genes do agente infeccioso de interesse. (1)

1ª Geração: São produzidas a partir de agentes infecciosos inativados ou atenuados. Seu processo de cultivo se dá em culturas de células. Depois, se o objetivo for uma

* Texto disponível na íntegra em <https://portal.cfm.org.br/noticias/relatoriocovid19/>



CONSELHO FEDERAL DE MEDICINA

vacina atenuada o processo é feito por meio de passagens sucessivas em culturas de células vivas durante muitos meses.

As boas práticas de fabricação são ponto fundamental para a segurança e a eficácia de vacinas sejam atenuadas, sejam inativadas, garantindo que haja homogeneidade em um mesmo lote e entre lotes. São vacinas com excelente poder imunogênico, porém seu processo de obtenção, no caso dos produtos de vírus atenuados, é obrigatoriamente lento e oneroso. São exemplos de vacinas de 1ª geração: pólio, sarampo, varíola, varicela, rubéola, gripe.

2ª Geração: *São produzidas a partir de antígenos do agente infeccioso que têm importância no mecanismo de infecção e manifestação da doença. A indução de imunidade se fará a partir desses antígenos que pode se dar por meio de uma toxina produzida pelo agente infeccioso ou um açúcar que compõe a membrana do agente infeccioso, permitindo assim, a sinalização do “invasor” ao sistema imunológico do indivíduo. Esses antígenos podem ser obtidos por processos de engenharia genética, o que permite que o processo seja escalado com rapidez. O poder antigênico do imunizante é geralmente potencializado por substâncias adjuvantes que são adicionadas à vacina. São exemplos de vacinas de 2ª geração: Hepatite B, Coqueluche, e a Meningite B.*

3ª Geração: *Também conhecidas como vacinas de DNA ou de mRNA (RNA mensageiro), não utilizam qualquer parte do agente infeccioso, apenas sequências de genes contendo as instruções para a replicação de um antígeno imunizante no organismo humano. Essas sequências de genes podem ser incluídas em plasmídeos construídos por meio de engenharia genética ou introduzidos em carreadores virais, geralmente adenovírus inofensivos. As células humanas que recebem esse material começam a produzir os antígenos, que, por sua vez, desencadeiam o processo de imunidade. São vacinas inovadoras, cujos pontos fortes são a redução de eventos*

* Texto disponível na íntegra em <https://portal.cfm.org.br/noticias/relatoriocovid19/>



CONSELHO FEDERAL DE MEDICINA

adversos em curto prazo e a possibilidade de reduzir etapas de desenvolvimento obtendo um produto viável mais rapidamente. Por serem vacinas muito novas, ainda não se sabe sobre sua segurança no longo prazo. Não há exemplos de vacinas de 3ª geração em uso em humanos. Há referência de quatro vacinas de DNA para uso veterinário.

2. VACINAS PARA COVID-19 - NICHOS DE INOVAÇÃO: PESQUISA e NEGÓCIOS EM SAÚDE

Com o maior conhecimento adquirido sobre o comportamento da pandemia, resta pouca dúvida que o SARS-CoV-2 veio para ficar muito tempo entre nós, provocando novos e repetidos surtos da doença e fazendo mais e mais vítimas.

À semelhança de outros coronavírus que causam doenças em humanos, a imunidade conferida pela COVID-19 possivelmente será temporária. Nesse cenário, a retomada da vida normal no planeta vai depender da existência de vacinas seguras, eficazes e de baixo custo, acessíveis à população mundial, e que possivelmente terão que ser reforçadas periodicamente, como já se faz atualmente na imunização contra a gripe.

Graças às características da pandemia e da alta necessidade de novas vacinas que reduzam as manifestações da doença, principalmente os quadros graves e mortes; o retorno financeiro investido no desenvolvimento de novas vacinas para a COVID-19 promete ser muito elevado, premiando as indústrias farmacêuticas que conseguirem comprovar eficácia e segurança com maior rapidez.

As vacinas de 3ª geração para a COVID-19 são grandes apostas de inovação. A pesquisa e desenvolvimento desses produtos abre portas para o rápido desenvolvimento de novas vacinas para doenças causadas por agentes infecciosos emergentes e para a prevenção de doenças já

* Texto disponível na íntegra em <https://portal.cfm.org.br/noticias/relatoriocovid19/>



CONSELHO FEDERAL DE MEDICINA

conhecidas, mas que não respondem bem às vacinas convencionais. Ainda, com a mesma base conceitual será possível explorar novas aplicações terapêuticas de produtos baseados em plasmídeos e VLP (vírus *like particles*) para algumas doenças raras ainda sem tratamento.

As parcerias brasileiras estabelecidas com desenvolvedores do mundo todo, durante o período da pandemia, são bem-vindas e promissoras. Além de garantir suprimento de produto acabado para uso da nossa população em tempo hábil e em quantidade, ainda podem ser fator de aceleração de processos de pesquisa e desenvolvimento de novos produtos de terapias gênicas no país.

3. MÉTODO APLICADO - REVISÃO RÁPIDA

Para acompanhar o movimento de inovação nessa área utilizamos dois traçadores de novas vacinas que se mostraram atualizados e fáceis de usar: o do New York Times e o RAPS (2 e 3).

Nos links citados é possível acompanhar a evolução semanal das candidatas à vacina contra a COVID-19 e ainda consultar um resumo contendo as principais características de cada candidata, os principais resultados dos testes realizados, o número de voluntários envolvidos nos estudos, os patrocinadores etc.

Consultamos ainda um site médico bem atualizado, para obter as informações técnicas sobre as candidatas a vacina e os resultados preliminares de seus estudos clínicos. (4)

Ainda, sobre os estudos em andamento, fases e status de pesquisa, a base consultada foi a ClinicalTrials.gov (5).

Para obter informação sobre as pesquisas autorizadas para se dar em território nacional, consultamos o portal da Anvisa (6).

* Texto disponível na íntegra em <https://portal.cfm.org.br/noticias/relatoriocovid19/>



CONSELHO FEDERAL DE MEDICINA

Os estudos de fase 3 concluídos, revisados por pares e publicados em revistas científicas são comentados neste artigo e as referências dos artigos constam na bibliografia (7, 8 e 9)

4. RESULTADOS

Em 7 de janeiro de 2021, o *The New York Times Coronavirus Vaccine Tracker* listava mais de 169 vacinas em desenvolvimento contra o coronavírus, 84 delas já em fase clínica de desenvolvimento e pelo menos 85 em fase pré-clínica.

Vinte candidatas estão em fase adiantada de pesquisa (Fase 3), em que milhares de voluntários são recrutados e recebem aleatoriamente a vacina ou um placebo. Em 10/12/2020 o projeto australiano com a BCG foi abandonado, restando **dezenove** candidatas no páreo.

Até o momento sete candidatas obtiveram aprovação emergencial ou para uso restrito em algum país e três vacinas receberam “*full use approval*”. A vacina da BioNTech-Pfizer recebeu registro no Canadá e autorização de uso emergencial em muitos países, a vacina da Moderna recebeu registro nos EUA e Canadá e a chinesa da Sinopharma recebeu registro na China e nos Emirados Árabes.

Em 8/12 o Reino Unido por meio de sua agência de medicamentos, a MHRA, aprovou autorização emergencial para a vacina da BioNTech-Pfizer e deu início à vacinação escalonada de grupos populacionais prioritários. Essa decisão do governo inglês alavancou providências de compras governamentais dessa vacina em muitos países, facilitou a obtenção de seu registro no Canadá e resultou na últimação dos processos de aprovação emergencial na FDA, EMA e também na Anvisa.

Em 27/12 a EMA noticiou a aprovação condicional de mercado para a vacina da BioNTech-Pfizer, e em seguida a aprovação da vacina da Moderna, cuja decisão é válida para 27 países da União Europeia, que, moto continuo, iniciaram seus planos nacionais de vacinação.

* Texto disponível na íntegra em <https://portal.cfm.org.br/noticias/relatoriocovid19/>



CONSELHO FEDERAL DE MEDICINA

Em secção própria, a seguir, apresentamos as características das vacinas cujo desenvolvimento está mais adiantado (Fase 3).

Quanto aos estudos em andamento, a base consultada foi a ClinicalTrials.gov que, em 7/1/2021 relacionava 350 pesquisas clínicas com vacinas, sendo 89 estudos em fases 3 de desenvolvimento.

5. OS DESAFIOS DA IMPLEMENTAÇÃO DA VACINAÇÃO CONTRA A COVID-19

A pandemia do SARS-Cov-2 traz desafios de alta complexidade para a prevenção e o tratamento da COVID-19.

Além encontrar as vacinas candidatas mais eficazes, o processo de produção também é crucial trazendo desafios substantivos em todas as fases do processo da fabricação, envasamento, distribuição, conservação e administração das vacinas na escala global necessária.

Megapaíses, como o Brasil, com população superior a 200 milhões de habitantes, não podem depender exclusivamente de compra internacional; têm ainda que cuidar de estabelecer parcerias com os desenvolvedores originais para produzir vacinas nacionalmente, de modo a garantir o suprimento de sua excepcional demanda, a custo sustentável para o SUS.

O Brasil tem muita experiência com imunizações, seja com o Programa Nacional de Imunizações, um dos mais completos e eficientes do mundo; seja por meio do programa nacional de produção de vacinas do qual participam laboratórios públicos consagrados, como o Instituto Butantan, em São Paulo, e BioManguinhos/Fiocruz, no Rio de Janeiro.

Alguns métodos de desenvolvimento de vacinas podem ser mais vantajosos para países com grandes populações. Um exemplo é o uso de adjuvantes, que são compostos que potencializam a ação do antígeno numa vacina, reduzindo, assim, a quantidade de antígeno necessária por

* Texto disponível na íntegra em <https://portal.cfm.org.br/noticias/relatoriocovid19/>



CONSELHO FEDERAL DE MEDICINA

dose. A opção por vacinas recombinantes também é vantajosa pela simplificação e barateamento que trazem ao processo. Tais métodos permitem ampliação do acesso das populações às vacinas.

No Brasil, a determinação das populações que serão beneficiárias de uma nova vacina, o esquema de administração (doses e espaçamento) necessário para a imunização e a logística de implementação da vacinação, são atribuições do Programa Nacional de Imunização - PNI e da Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS – CONITEC. A etapa da vacinação propriamente dita é realizada em estreita colaboração com os Estados e Municípios numa rede bem conformada e capilarizada que cobre toda a população brasileira. A atualização do elenco de vacinas disponibilizado no SUS, bem como a atualização de esquemas de doses e intervalos contam com a inestimável colaboração de Comitês de Especialistas em Imunizações que assessoram o PNI nesse mister, garantindo que a vacinação de crianças, adolescentes, gestantes, adultos e idosos seja ampla, segura e efetiva.

O estabelecimento de parcerias público-privadas entre laboratórios privados, detentores da patente de vacinas inovadoras e laboratórios públicos brasileiros, é prática consolidada no Brasil. Visa o desenvolvimento científico nacional e a produção de vacinas para o SUS, praticamente inexistindo incorporação de nova vacina que não preveja a transferência de tecnologia privado-público e a produção em escala no território brasileiro.

As questões relacionadas às características das diferentes vacinas, a estabilidade dos produtos sujeitos à temperatura e umidade do Brasil, a necessidade de estocagem em refrigeradores especiais, o número de doses do imunizante e o intervalo entre elas, também são essenciais para que a vacinação oferecida à população seja eficiente e efetiva.

Das vacinas em desenvolvimento avançado para a COVID-19, a maioria exige estocagem em refrigerador padrão entre 2 e 8° C. As duas vacinas de 3ª geração, baseadas em mRNA (Moderna e Pfizer- BioNTec) requerem congelamento profundo (-20C e -70C

* Texto disponível na íntegra em <https://portal.cfm.org.br/noticias/relatoriocovid19/>



CONSELHO FEDERAL DE MEDICINA

respectivamente), o que pode dificultar seu uso no país e na maioria dos países em desenvolvimento ou subdesenvolvidos.

Duas vacinas em desenvolvimento na Índia e no Japão (veja em seguida) estudam produtos estáveis em temperatura ambiente.

Ainda, a aposta em uma vacina em dose única, o que simplificaria muito a logística da vacinação, não se confirmou até o momento. Apenas uma candidata, a da Johnson & Johnson, estuda um produto em dose única, mas recentemente anunciou novo ensaio clínico com aplicação em duas doses.

Depois de muito trabalho, correndo contra o tempo, em 7 de dezembro a vacinação teve início no Reino Unido, seguido por outros países como EUA, Canadá e Emirados Árabes. Os desafios da implementação de uma vacinação rápida e eficiente esbarram nas dificuldades expostas acima, além daquelas impostas por redes de atenção básica pouco capilarizadas ou pouco preparadas para a empreitada. A vacinação nos EUA caminha lentamente, embora haja estoques suficientes dos imunizantes. A logística complicada de armazenamento e a falta de uma rede pública suficientemente capilarizada, se somam à polarização política que permeia o debate sobre a vacinação. Tais fatores têm contribuído para o atraso do processo e o desperdício de vacinas.

Até o momento há registro de cerca de 15,56 milhões de doses aplicadas no mundo, sendo os três líderes do ranking, os EUA com 5,3 milhões nos EUA; a China com 4,5 milhões e Israel com 1,48 milhões de doses aplicadas. Quando o ranking é a porcentagem de pessoas vacinadas, Israel lidera com 17,14% da população vacinada, seguida pelos Emirados Árabes Unidos com 8,35% e o Barein com 4,03%. Fonte: <https://ourworldindata.org/covid-vaccinations>.

* Texto disponível na íntegra em <https://portal.cfm.org.br/noticias/relatoriocovid19/>



CONSELHO FEDERAL DE MEDICINA

O surgimento de uma nova variante do vírus SARS-CoV-2, denominada de B.1.1.7, identificada inicialmente no Reino Unido, em setembro de 2020, e depois na África do Sul, possivelmente vem alterando o perfil de transmissibilidade da doença nesses países.

No último mês, o Reino Unido registrou uma alta de 200 para 700 novos casos diários de COVID-19 por milhão de habitantes. No mesmo período, a África do Sul passou de cerca de 30 novos casos diários por milhão habitantes para mais de 200.

A variante B.1.1.7 já foi identificada em 30 países e também no Brasil. Diz-se que a nova variante que comporta 14 mutações diferentes incluindo uma mutação na proteína S (*spike*), que facilita a entrada no vírus nas células humanas. Estima-se que aumente a capacidade de transmissão do vírus entre 10 a 60%, embora ainda não se saiba sobre sua letalidade.

A emergência dessa variante trouxe novo impulso ao senso de urgência para o controle da pandemia de COVID-19. Retorno a medidas mais duras de distanciamento social, intensificação da testagem e isolamento dos casos, medidas de higiene e proteção individual, bem como restrições ao trânsito de pessoas entre países, estão na ordem do dia. A vacinação em massa deverá ser apressada, procurando somar estratégias para reduzir a circulação do vírus e assim reduzir a chance de novas mutações que o torne ainda mais eficaz em infectar humanos. Em meio à emergência da nova variante viral, o Reino Unido aprovou mais uma vacina para uso emergencial, a da AstraZeneca-Oxford. Estuda também usar todo o quantitativo disponível dessa vacina aplicando uma dose em toda a população de risco, e deixando o reforço para mais tarde, talvez para 12 ou 16 semanas após a 1ª dose, visto que foram obtidos resultados positivos com esse esquema de administração nos estudos clínicos de fase 3 da vacina.

O Brasil, por ter acordo de transferência de tecnologia, justamente para essa vacina, poderá se beneficiar do mesmo esquema vacinal a ser implantado no Reino Unido, caso haja o quantitativo de vacinas disponível para dar início à vacinação dos grupos prioritários seja insuficiente.

* Texto disponível na íntegra em <https://portal.cfm.org.br/noticias/relatoriocovid19/>



CONSELHO FEDERAL DE MEDICINA

O Brasil ultima os preparativos para dar início à vacinação dos grupos prioritários a partir do final de janeiro ou início de fevereiro. Deverá usar predominantemente as vacinas dos acordos realizados pelo Instituto Butantan (Coronavac) e pela Fiocruz (Oxford- AstraZeneca), embora quantitativos menores produzidos por outros fabricantes também estejam no radar do Ministério da Saúde. A compra antecipada e a importação de vacinas ainda não aprovadas pela Anvisa e de outros materiais necessários para o plano de vacinação brasileiro passaram a ser possível com a publicação de medida provisória para essa finalidade. (13)

6. VACINAS PARA A COVID – 19

O processo de desenvolvimento de vacinas é pautado por cuidados extremos com a segurança, visto que muitos milhões de pessoas saudáveis serão expostas a elas durante a vacinação populacional. Dessa forma não há atalho possível e todas as fases pré-clínicas e clínicas, com suas fases já bem conhecidas devem ser realizadas e concluídas com sucesso.

A fase 3 em que milhares de voluntários são testados é particularmente desafiadora. As análises interinas iniciais de um estudo de fase 3 podem estimar a proteção conferida ao grupo vacinado em comparação ao grupo que recebeu placebo. Os cálculos estatísticos do tamanho amostral e dos desfechos de um estudo clínico já determinam o número de eventos necessários (doença sintomática, teste confirmatório, internação e morte) que devem ser registrados para que se proceda à primeira análise interina dos casos. Conforme os desfechos estudados, assim serão os resultados; por exemplo, se uma vacina consegue reduzir as infecções graves, hospitalizações e mortes ou se também conseguem reduzir a transmissibilidade da infecção na comunidade.

Os registros do estudo, então, são abertos; e contados os eventos que ocorreram no grupo placebo e no grupo vacinado. Assim, se obtém uma primeira porcentagem de eficácia que será refinada nas análises posteriores. Porém os estudos devem ser suficientemente longos para trazer dados sobre o tempo estimado de proteção da vacina; a necessidade ou não de se aplicar doses de reforço e a periodicidade com que o reforço deverá ser repetido.

* Texto disponível na íntegra em <https://portal.cfm.org.br/noticias/relatoriocovid19/>



CONSELHO FEDERAL DE MEDICINA

Embora mais de uma centena de vacinas esteja em desenvolvimento no mundo, 84 delas estão em testes em humanos. Vinte candidatas a vacina contra o SARS CoV-19 estão em fase 3 de pesquisa, dez dessas já obtiveram algum tipo de autorização de uso emergencial ou pleno. Quatro delas estão sendo testadas no Brasil e uma quinta vacina solicitou recentemente à Anvisa, autorização de pesquisa no Brasil.

Antes que os resultados dos estudos de fase 3 sejam publicados, não há base científica para a implementação de nenhuma das candidatas; no entanto há possibilidade de, em casos especiais, um país instituir vacinação de emergência com base apenas nas análises interinas, enquanto o estudo clínico segue.

Sete vacinas obtiveram, até o momento, a autorização das respectivas agências reguladoras nacionais para vacinação de emergência. Três vacinas receberam também autorização de uso pleno em pelo menos um país. A BioNTech- Pfizer foi a primeira vacina a obter autorização para vacinação de emergência num país desenvolvido, no Reino Unido. Em seguida, obteve a primazia do registro pleno em outro país desenvolvido, o Canadá.

A vacinação no Reino Unido começou em 8/12; nos EUA e Canadá em 14/12; e em Israel em 20/12. Conforme anúncio da imprensa em 4/1/2020, 50 países já tinham iniciado vacinação emergencial contra a COVID 19. Só nas Américas, além do Canadá e dos EUA, o México, a Costa Rica, o Chile, e a Argentina já iniciaram a vacinação de suas populações. Nos 27 países da União Europeia, a vacinação também já começou com a vacina da Pfizer-BioNTech. Na China a vacinação emergencial teve o início mais precoce, em julho de 2020, tão logo os primeiros resultados de duas vacinas produzidas na China foram demonstrados. Na Rússia, a vacinação começou em início de dezembro.

A vacinação emergencial sempre determina grupos prioritários ou com exposição máxima ao contágio, repetindo os critérios de inclusão adotados durante a fase do estudo clínico de fase 3.

* Texto disponível na íntegra em <https://portal.cfm.org.br/noticias/relatoriocovid19/>



CONSELHO FEDERAL DE MEDICINA

As candidatas à vacina da COVID-19, cuja pesquisa está mais avançada e que deram publicidade aos primeiros resultados das análises interinas, mostram que os principais grupos estudados foram os adultos e profissionais de saúde com predominância do sexo feminino, entre 18 e 55 anos de idade. Os idosos entraram em menor número nos estudos e sobre eles, já se tem alguns resultados para a maioria das vacinas. Crianças e adolescentes não foram incluídos na pesquisa clínica, até o momento. No entanto, a BioNTech- Pfizer e a Moderna já anunciaram que estudos com crianças e adolescentes terão início em breve.

Quanto à publicação dos resultados dos estudos de eficácia e segurança, em revistas médicas especializadas, a vacina de Oxford- AstraZeneca, a da BioNTech-Pfizer e a vacina da Moderna são as únicas até o momento que têm dados publicados. (6, 7 e 8)

A AstraZeneca- Oxford publicou em revista científica os primeiros resultados da análise interina do seu estudo em desenvolvimento nos sítios de pesquisa do Reino Unido, África do Sul e Brasil. A Pfizer-BioNTech publicou dados completos de eficácia atingindo 95% de eficácia. A vacina da Moderna atingiu 94,1% de eficácia, também conforme estudo completo publicado.

Em 7/1/2021 o Instituto Butantan divulgou os resultados preliminares da vacina que está desenvolvendo em parceria com a fabricante chinesa Sinovac. Em coletiva de imprensa foram divulgados os resultados de 16 centros brasileiros, em que 12.476 profissionais de saúde voluntários receberam placebo ou vacina na proporção de 1:1. Conforme anúncio à imprensa os resultados preliminares somam 220 eventos de doença clínica classificada conforme o algoritmo proposto pela OMS que considera doença leve, moderada, grave, hospitalização e morte. Dentre esses eventos 160 eventos ocorreram no grupo placebo e 60 no grupo que recebeu a vacina, o que resultou em 78% de redução de casos leves e 100% de redução de doença moderada, doença grave, hospitalizações e mortes.

* Texto disponível na íntegra em <https://portal.cfm.org.br/noticias/relatoriocovid19/>



CONSELHO FEDERAL DE MEDICINA

São pontos fortes do estudo, o fato de ter sido realizado no Brasil, com voluntários de alto risco de infecção e doença grave, que são os profissionais da saúde. É ponto positivo também a ausência de mortes e de doença moderada ou grave ou que necessitasse internação no braço de pesquisa que recebeu a vacina. No entanto ainda não se sabe a quantificação desses resultados que permita avaliar sua significância estatística.

Os detalhes do estudo ainda não são conhecidos, pois não houve publicação dos mesmos até o momento. Ainda segundo a coletiva de imprensa, a Anvisa está recebendo nesse mesmo dia, os resultados da pesquisa e demais documentos obrigatórios, para que seu corpo técnico avalie a pertinência de uma autorização para uso emergencial da vacina do Butantã, para o que tem prazo de até 10 dias. Se tudo der certo, o Instituto Butantan informa que já há estoques de cerca de 11 milhões de doses da vacina para que se dê início à vacinação no Brasil.

A Fiocruz também avança no sentido de disponibilizar vacinas ao governo brasileiro. Até 15 de janeiro deve submeter os resultados da vacina da parceria AstraZeneca – Oxford à Anvisa, com vistas à obtenção de registro.

7. VACINAS EM FASE 3 DE PESQUISA

Em seguida descrevemos as principais características das 20 vacinas que se encontram em fase 3 de pesquisa. Os fatos novos, quando existentes, se encontram no início da descrição.

1-VACINA MRNA-1273 – MODERNA INC - EUA – MRNA

A vacina mRNA-1273 (Moderna Inc) é uma vacina de 3ª geração que codifica o antígeno S-2P do SARS-CoV-2. É aplicada em duas doses pela via intramuscular com intervalo de 4 semanas entre elas. É conservada por 6 meses em freezer a -20° C e por um mês em refrigerador 2 a 8° C.

* Texto disponível na íntegra em <https://portal.cfm.org.br/noticias/relatoriocovid19/>



CONSELHO FEDERAL DE MEDICINA

Em 23/12 recebeu registro no Canadá e em seguida nos EUA. Seu estudo fase 3 foi concluído em 30/11 /2020. Encontrou 196 casos de COVID-19, 185 deles em voluntários do grupo placebo; o que resultou em taxa de eficácia de 94,1%. O estudo foi publicado em 30/12/2020 (8).

Em 30/11 a Moderna deu entrada na FDA solicitando registro emergencial e recebeu o aval da FDA em 17/12/2020. Em 2 de dezembro registrou novo estudo que incluirá crianças de 1 a 18 anos. Já há acordos comerciais em andamento para fornecer a vacina à Comissão Europeia, Japão, Canadá e Qatar.

O estudo de fase 1, um ensaio de escalonamento de dose, foi iniciado em 45 voluntários saudáveis com idades entre 18-55 anos, em 16 de março de 2020, no *Kaiser Permanent Washington Health Research Institute*, em Seattle, e na *Emory University School of Medicine*, em Atlanta. Três dosagens diferentes - 25, 100 e 250 mcg – foram experimentadas em 15 voluntários em cada grupo, em um esquema de 2 doses administradas com 28 dias de intervalo. Após a segunda dose, a atividade sérica neutralizante foi detectada por meio de 2 métodos diferentes em todos os participantes avaliados, com valores geralmente semelhantes aos da metade superior da distribuição de um painel de controle de amostras de soro de convalescente. As dosagens de 50 mcg e 100 mcg foram as selecionadas para o estudo seguinte.

O ensaio clínico de fase 2 foi concluído em junho. Usou as dosagens 50-mcg, 100-mcg e placebo administradas em 2 doses com 28 dias de intervalo em 300 adultos com idade entre 18-55 anos e em 50 adultos com 55 anos ou mais.

O ensaio de fase 3 será comparado com placebo e foi lançado em 27 de julho de 2020, em cooperação com o NIAID. Incluirá cerca de 30.000 participantes em 89 sítios nos EUA que receberão ou duas doses do placebo ou da vacina em teste com a dosagem de 100 mcg, com intervalo de 28 dias entre elas.

* Texto disponível na íntegra em <https://portal.cfm.org.br/noticias/relatoriocovid19/>



CONSELHO FEDERAL DE MEDICINA

A Moderna Inc. não tem tradição de desenvolver vacinas. Em janeiro, recebeu financiamento de um bilhão de dólares do governo americano para desenvolver uma vacina para o SARS-CoV-2. Em 11 de agosto, o governo americano concedeu à empresa um adicional de US \$ 1,5 bilhão em troca de 100 milhões de doses, caso a vacina se mostrasse segura e eficaz nos testes.

Em julho, a Moderna perdeu uma disputa de patente sobre sua tecnologia de vacinas. No mês seguinte, a empresa afirmou não ter certeza de ter sido a primeira a fazer as invenções reivindicadas em suas patentes, incluindo sua vacina contra o novo coronavírus.

Em 17 de setembro, a Moderna compartilhou seu protocolo de pesquisa de comprovação de eficácia e segurança. Em outubro, a empresa anunciou que havia terminado de recrutar todos os 30.000 participantes do estudo, incluindo 7.000 pessoas com 65 anos ou mais. O protocolo do teste da Moderna, que a empresa compartilhou em setembro, indica que eles vão esperar até que um número significativo de voluntários adquira a COVID-19 antes de ver quantos deles foram vacinados (análise interina).

2-VACINA BNT162B2- BIONTECH - VACINA DE MRNA

A vacina BioNTech - Pfizer é a 1ª com estudo de fase 3 completo a obter registro no mundo, o que ocorreu no Canadá em 9/12/2020. Duas doses por via intramuscular são necessárias para imunização, com intervalo de 21 dias entre elas. Necessita estocagem em cadeia de frio profundo a menos de -70° C. Sua eficácia foi de 95% nas condições da pesquisa.

Em 9/11/2020, a Pfizer-BioNtech apresentou seus primeiros resultados depois complementados no final do mês, apresentando proteção igualmente elevada em diversas populações: brancos, negros, latinos, pessoas com comorbidades e idosos.

* Texto disponível na íntegra em <https://portal.cfm.org.br/noticias/relatoriocovid19/>



CONSELHO FEDERAL DE MEDICINA

Em 2 de dezembro recebeu autorização de emergência da agência inglesa MHRA. A vacinação no Reino Unido teve início em 8/12/2020. O registro no Canadá abriu a possibilidade de uso pleno e comercialização depois referendado pela EMA com a autorização condicionada para todos os países da União Europeia.

A vacina está em teste no Brasil, em dois centros, em São Paulo e na Bahia, totalizando cerca de 1.000 voluntários.

É uma Vacina de RNA mensageiro modificado (modRNA) da alemã BioNTech em parceria com a Pfizer e com a chinesa Fosun Pharma. A vacina codifica um antígeno que se liga ao domínio do receptor (RBD) do SARS-CoV-2.

Como a vacina da Moderna, também é uma vacina de 3ª Geração, que não contém partículas do vírus, apenas as instruções para sua replicação nas células da pessoa vacinada. O teste em humanos foi iniciado em maio de 2020. Os resultados preliminares do ensaio de fase 1/2 mostraram que a vacina (BNT162b1) administrada em 2 doses foi bem tolerada e gerou imunogenicidade dose-dependente, medida pelas concentrações de IgG e títulos de anticorpos neutralizantes de SARS-CoV-2. Todos os indivíduos nas coortes de pré-reforço, exceto dois, expostos à dose mais baixa, tiveram respostas de células T CD4 +.

O ensaio de fase 2b/3 foi lançado no final de julho de 2020 com a vacina BNT162b2 (um dos quatro construtos de mRNA em teste), que foi a candidata que se mostrou mais segura, com menos efeitos adversos (por exemplo, febre, fadiga) e boa resposta imunológica celular.

Em 27 de julho, as empresas anunciaram o lançamento de um teste de Fase 2/3 com 30.000 voluntários nos Estados Unidos e em outros países, incluindo Argentina, Brasil

* Texto disponível na íntegra em <https://portal.cfm.org.br/noticias/relatoriocovid19/>



CONSELHO FEDERAL DE MEDICINA

e Alemanha. Em um estudo provisório, as empresas relataram que, após receber a primeira dose, os voluntários experimentaram efeitos colaterais leves a moderados. Em 12 de setembro, a Pfizer e a BioNTech anunciaram que buscariam expandir a amostra na América do Norte para 43.000 participantes.

No mesmo mês, o governo americano fechou um contrato de US \$ 1,9 bilhão para receber 100 milhões de doses a serem entregues até dezembro, com a opção de adquirir mais 500 milhões de doses em seguida. Enquanto isso, o Japão fechou um acordo com a fabricante para receber 120 milhões de doses, e a União Européia conseguiu comprar antecipadamente 200 milhões de doses.

O presidente-executivo da Pfizer declarou que espera ter resultados conclusivos da pesquisa de fase 3 já em outubro de 2020. Se aprovada, a Pfizer espera fabricar mais de 1,3 bilhão de doses de sua vacina até o final de 2021.

Do ponto de vista prático, de levar a vacina da bancada para a população, pode-se esperar desafios importantes. Como a vacina da Moderna, a preparação da Pfizer-BioNTech é baseada em mRNA, que pode se desnaturar a menos que seja mantida em congelamento profundo. Como resultado, a vacina terá que ser resfriada a menos 70 graus Celsius até que seja administrada. Sem dúvida este é um desafio extremo para mega-países em desenvolvimento como o Brasil.

3- VACINA AZD1222- VACINA DE OXFORD- ASTRAZENECA

A vacina exige aplicação intramuscular em duas doses com 4 semanas de intervalo. Conservação em geladeira comum 2° a 8°C. Eficácia preliminar de 70%.
É objeto de parceria dos fabricantes com a Fiocruz e o governo brasileiro.

* Texto disponível na íntegra em <https://portal.cfm.org.br/noticias/relatoriocovid19/>



CONSELHO FEDERAL DE MEDICINA

Em 23/11 a fabricante comunicou resultados preliminares de até 90% dependendo do esquema de doses aplicadas. O esquema de meia dose com reforço de uma dose quatro semanas depois, um adendo ao protocolo inicial do estudo, acabou dando melhores resultados, mas visto o reduzido número de voluntários, cerca de mil pessoas, todos menores de 55 anos, acabou lançando dúvidas sobre a seriedade da pesquisa e empanando o brilho dos resultados.

No restante dos voluntários que receberam duas doses completas os resultados foram de 62%. O estudo foi publicado em 8/12/2020 e mostra problemas com a realização do protocolo de pesquisa nos sítios de pesquisa no Reino Unido envolvendo espaçamento de doses de 12 semanas em media quando o protocolo previa 4 semanas de intervalo (6).

Devido aos resultados de eficácia inferiores aos das vacinas que já apresentaram resultados, a AstraZeneca anunciou que fará estudo para explorar essa possibilidade de meia dose e reforço com dose inteira abrangendo numero maior de voluntários e incluindo idosos. Anunciou também parceria com o governo russo para estudos conjuntos com a Sputnik V, a vacina do Instituto Gamaleya.

Esses contratempos podem atrasar a autorização de uso emergencial para essa vacina no Brasil e no mundo. Na última semana a autoridade regulatória da Índia negou autorização de emergência para a vacina de Oxford- AstraZeneca.

Em meio ao crescimento acentuado do número de casos de COVID 19, no Reino Unido, possivelmente devido à difusão de uma nova variante do vírus com maior poder de contágio, a MHRA, em 28/12/2020, autorizou o uso emergencial da vacina de Oxford e planeja iniciar ampla vacinação a partir de 4/1/2011 em todo o país. Os dados de pesquisa clínica, os mesmos que suscitaram críticas dos especialistas, podem dar suporte

* Texto disponível na íntegra em <https://portal.cfm.org.br/noticias/relatoriocovid19/>



CONSELHO FEDERAL DE MEDICINA

a esquemas alternativos de administração do imunizante que podem ter interesse no momento atual da pandemia que cresce e ameaça novamente os sistemas de saúde do reino Unido.

A vacina AZD1222 (ChAdOx1 nCoV-19; AstraZeneca, *University of Oxford*), é uma vacina de vetor baseada em um adenovírus de chimpanzé chamado ChAdOx1 ao qual é acoplada a porção imunogênica do novo coronavírus (sua espícula). Após a exposição a essa vacina o sistema imunológico das pessoas imunizadas está preparado para atacar o vírus SARS-CoV-2, se houver infecção posterior. O desenvolvimento dessa vacina foi acelerado devido ao fato de parte dos testes iniciais terem sido feitos por ocasião do desenvolvimento de uma vacina contra outro tipo coronavírus, no ano passado.

O teste de fase 1/2 envolveu 1.077 participantes e mostrou resposta de anticorpos neutralizantes em 91% após uma única dose e 100% após uma dose de reforço. A resposta das células T atingiu o pico no dia 14 após a administração da vacina e foi reforçada pela segunda dose. No final de agosto de 2020, a vacina estava em testes clínicos de Fase 2/3 na Inglaterra e na Índia, e em testes de fase 3 no Brasil, na África do Sul e nos EUA.

Em maio, os Estados Unidos concederam US \$ 1,2 bilhão em apoio ao projeto. Em agosto, a União Europeia chegou a um acordo com a AstraZeneca para entregar 400 milhões de doses se os testes produzirem resultados positivos. A AstraZeneca indicou que dependendo do resultado dos estudos, pode começar a fornecer vacinas de emergência já em outubro. A empresa disse que sua capacidade total de fabricação da vacina, se aprovada, é de dois bilhões de doses. O Serum Institute da Índia, parceiro nesse projeto, já produziu milhões de doses para serem usadas em testes. Em 6 de setembro, a AstraZeneca interrompeu os testes globais da vacina para investigar um voluntário, que desenvolveu uma forma de inflamação chamada mielite transversa. O

* Texto disponível na íntegra em <https://portal.cfm.org.br/noticias/relatoriocovid19/>



CONSELHO FEDERAL DE MEDICINA

recrutamento foi retomado em 12 de setembro no Brasil e no Reino Unido, os demais países retomaram os testes em uma semana, exceto os EUA que retornou ao estudo em 23/10. Enquanto isso, um jornal no Brasil noticiou em 21 de outubro que um voluntário no julgamento morreu de Covid-19. Embora a AstraZeneca não quisesse comentar o caso, o estudo não foi interrompido, o que levou especialistas externos a concluir que o voluntário deve ter recebido um placebo.

4- AD5 RECOMBINANTE - CHINA – CANSINO BIOLOGICS

Recebeu autorização emergencial na China. Ainda não se tem dados publicados.

A empresa chinesa CanSino Biologics, em parceria com o Instituto de Biologia da Academia de Ciências Médicas Militares do país, desenvolveu uma vacina de vetor baseada em um adenovírus chamado Ad5.

Em maio, eles publicaram resultados promissores de um teste de segurança de Fase 1 e, em julho, relataram que seu teste de Fase 2 com 508 voluntários demonstrou que a vacina induziu soro-conversão de anticorpos neutralizantes em 59% e 47% dos participantes nos grupos de dose de partículas virais 1×10^{11} e 5×10^{10} , respectivamente, e soro-conversão do anticorpo de ligação em 96% e 97% dos participantes, respectivamente. Respostas positivas de células T específicas foram observadas em 90% e 88%, respectivamente.

Em um movimento sem precedentes, o governo chinês aprovou a vacina em 25 de junho, pelo prazo de um ano, como uma “droga especialmente necessária”. A CanSino não informou se a vacinação seria obrigatória ou opcional. Em 9 de agosto, o Ministério da Saúde saudita anunciou que CanSino Biologics faria um teste de Fase 3 na Arábia Saudita e, no final do mês, também foram iniciados novos sítios de pesquisa no Paquistão e na URSS.

* Texto disponível na íntegra em <https://portal.cfm.org.br/noticias/relatoriocovid19/>



CONSELHO FEDERAL DE MEDICINA

5- CORONAVAC DA SINOVAC BIOTECH – INSTITUTO BUTANTAN

A vacina deve ser administrada pela via intramuscular, em duas doses com 2 semanas de intervalo. A conservação é em refrigerador comum de 2 a 8 °C.

Em 07/01/2021, o Instituto Butantan e a Sinovac apresentaram à Anvisa os resultados preliminares de seu estudo fase 3, em curso no Brasil. Apontaram a redução de 78% nos casos de COVID-19 leve e 100% de redução de casos de morte, doença moderada ou grave ou necessitando de internação.

Os dados foram considerados excelentes pelos especialistas que defendem que a vacinação rápida e eficiente pode reduzir importantemente as mortes, as sequelas da COVID -19, bem como a necessidade de leitos hospitalares e de UTI dedicados aos pacientes com a doença.

O Instituto Butantan já iniciou a produção local e o governador de São Paulo anunciou a data de 25/01/2021 para o início da vacinação, caso a autorização de uso emergencial da vacina seja aprovado na Anvisa.

A CoronaVac uma vacina de 1ª geração, produzida a partir do vírus inativado. Em junho, a empresa anunciou que os testes de Fase 1/2 em 743 voluntários não produziram efeitos adversos graves e confirmou-se uma resposta imunológica satisfatória. A Sinovac Biotech, então lançou um teste de Fase 3 no Brasil, em julho, e outro na Indonésia, no mês seguinte. Em 16 de setembro, eles registraram um novo ensaio de Fase 1/2 da vacina para crianças.

A Agência Reuters relatou que, em julho, o governo chinês deu à vacina da Sinovac uma aprovação de emergencial para uso limitado. Enquanto isso, a Sinovac se prepara

* Texto disponível na íntegra em <https://portal.cfm.org.br/noticias/relatoriocovid19/>



CONSELHO FEDERAL DE MEDICINA

para fabricar a vacina, chegando a um acordo com a Indonésia para fornecer pelo menos 40 milhões de doses até março de 2021.

No Brasil, por meio de uma parceria entre a Sinovac e o Instituto Butantan, a vacina será produzida no país. É aplicada em duas doses, com intervalo de 14 dias, para permitir uma maior produção de anticorpos. Com duas doses os resultados preliminares de fase 2 demonstraram produção de anticorpos superior a 97%, segundo o diretor do Instituto Butantan.

6- SPUTNIK V- INSTITUTO GAMALEYA – URSS

Aprovada para uso emergencial na URSS, noticiou resultados preliminares de 91.4% de eficácia em análise interina de estudo de fase 3. Foram estudados apenas 39 casos, o que causou preocupação no meio acadêmico. Em dezembro a URSS deu início à vacinação, mesmo sem complementação dos resultados. A Argentina iniciou recentemente a vacinação com esse imunizante.

O Instituto de Pesquisa Gamaleya, parte do Ministério da Saúde da Rússia, lançou testes clínicos em junho de uma vacina que eles chamaram de Gam-Covid-Vac. É uma combinação de dois adenovírus, Ad5 e Ad26, ambos desenvolvidos com um gene de coronavírus. Terá duas versões: congelada e liofilizada. Tem vetores virais diferentes o vetor rAd26 (congelada) e formulações baseadas em vetor rAd5 (liofilizadas).

Teste de fase 1/2 concluído seguido pela aprovação no início de agosto de 2020 pelo governo russo. Ambas as vacinas foram seguras e bem toleradas, com eventos adversos geralmente leves, e nenhum evento adverso sério relatado. Todos os participantes do ensaio produziram anticorpos anti-proteína “spike” e anticorpos neutralizantes após a segunda dose, bem como geraram respostas CD4 + e CD8 +.

* Texto disponível na íntegra em <https://portal.cfm.org.br/noticias/relatoriocovid19/>



CONSELHO FEDERAL DE MEDICINA

Em 11 de agosto, o presidente Vladimir V. Putin anunciou que a agência reguladora russa havia aprovado a vacina, rebatizada de Sputnik V, antes mesmo do início dos testes de Fase 3. Especialistas em vacinas condenaram a medida como arriscada, e a Rússia mais tarde voltou atrás no anúncio, dizendo que a aprovação era um “certificado de registro condicional”, que dependeria dos resultados positivos dos testes de Fase 3. Esses testes, inicialmente planejados para apenas 2.000 voluntários, foram expandidos para 40.000. Em 4 de setembro, três semanas após o anúncio de Putin, os pesquisadores do Gamaleya publicaram os resultados de seu ensaio de fase 1/2. Enquanto isso, a Rússia negociou acordos para fornecer a vacina a países como Brasil, México e Índia. Em 17/10/2020 foi lançado o estudo 2/3 na Índia. Em dezembro foi anunciada parceria com a Universidade de Oxford para estudos conjuntos utilizando as duas vacinas em esquema de associação, em vista de suas características similares (vacinas de vetor)

7- SINOPHARMA -VACINA DE WUHAN INSTITUTE – CHINA – VÍRUS INATIVADO

O Instituto de Produtos Biológicos de Wuhan desenvolveu uma vacina de vírus inativado que a estatal chinesa Sinopharma colocou em testes clínicos. O ensaio de Fase 1/2 mostrou que a vacina produziu anticorpos em voluntários, alguns dos quais experimentaram eventos leves como febre e outros efeitos colaterais. O fabricante lançou os testes de Fase 3 nos Emirados Árabes Unidos, em julho, e no Peru e Marrocos, no mês seguinte. Em julho, disse a empresa mais tarde, o governo aprovou a vacinação em centenas de milhares de pessoas com duas das vacinas experimentais chinesas. Em 14 de setembro, os Estados Unidos deu aprovação de emergência para a vacina da Sinopharma para uso em profissionais de saúde.

8- SINOPHARMA – BEIJING INSTITUTE OF BIOLOGICAL PRODUCTS - CHINA.

* Texto disponível na íntegra em <https://portal.cfm.org.br/noticias/relatoriocovid19/>



CONSELHO FEDERAL DE MEDICINA

Obteve registro em 9/12/2020, nos Emirados Árabes Unidos. Em 30 de dezembro, a Sinopharma anunciou que a vacina tinha eficácia de 79,34%, levando o governo chinês a aprová-la. A empresa ainda não publicou os resultados detalhados de seu teste de Fase 3.

A Sinopharma também está testando uma segunda vacina de vírus inativado, desenvolvida pelo Instituto de Produtos Biológicos de Pequim. Nos testes de Fase 3, nos Emirados Árabes Unidos, 5.000 pessoas estão recebendo a versão do Instituto Wuhan, enquanto outras 5.000 estão recebendo a versão do Instituto de Pequim.

Em 14 de setembro, a Agência Chinesa de Medicamentos e Vacinas deu autorização de emergência para uso da vacina da Sinopharma em profissionais de saúde. Em novembro, disse o presidente da Sinopharma, que quase um milhão de pessoas na China haviam recebido as vacinas. Em 25 de novembro, a Sinopharma anunciou que havia entrado com um pedido de comercialização de suas vacinas na China, mesmo sem ter concluído os testes de Fase 3 que demonstrariam que são seguras e eficazes.

9- VACINA AD26.COV2.S (JOHNSON & JOHNSON [J&J])

Vacina prevista para ter apenas uma dose intramuscular, a fabricante anunciou em 16 de novembro o início de um novo estudo para testar a eficácia com duas doses. Pode ser conservada em refrigeração comum 2° a 8°C.

Vacina baseada em vetor de adenovírus sorotipo 26 (Ad26), os ensaios pré-clínicos mostraram que uma única dose induziu anticorpos neutralizantes e preveniu com sucesso a infecção subsequente em primatas não humanos. O Teste de fase 1 / 2a foi realizado em voluntários saudáveis e teve início no final de julho de 2020 na Bélgica, Estados Unidos, Holanda, Espanha, Alemanha e Japão. O teste de Fase 3 começou em setembro de 2020. Em 12 de outubro, a Johnson & Johnson anunciou que colocou seu

* Texto disponível na íntegra em <https://portal.cfm.org.br/noticias/relatoriocovid19/>



CONSELHO FEDERAL DE MEDICINA

estudo em pausa para investigar uma reação adversa em um voluntário. O ensaio foi retomado onze dias depois. Apesar do atraso, a empresa espera obter resultados até o final do ano ou início de 2021.

10- BARAT BIOTECH – INDIA

Vacina para uso intramuscular em duas doses. Conservação em temperatura ambiente. Ainda sem resultados de fase 3 divulgados. Recebeu registro na Índia, em 3/1/2021.

Em colaboração com o Conselho Indiano de Pesquisa Médica e o Instituto Nacional de Virologia, a empresa indiana Bharat Biotech desenvolveu uma vacina chamada Covaxin com base em uma forma inativada do coronavírus. Estudos em macacos e hamsters demonstraram que ele fornece proteção contra o vírus. Quando a empresa lançou os testes clínicos em julho, circularam notícias de que a vacina estaria pronta em 15 de agosto. Mas o C.E.O. da farmacêutica Bharat disse a repórteres que estaria disponível apenas no início de 2021. Em 23 de outubro, a empresa anunciou que estava iniciando seu estudo de Fase 3.

11- VACINA DA NOVAVAX - MARYLAND - USA

A Novavax, sediada em Maryland, fabrica vacinas colando proteínas virais em partículas microscópicas, um método inovador de fabricar vacinas. A empresa lançou vacinas para uma série de doenças usando essa tecnologia. Sua vacina contra a gripe concluiu com sucesso os testes de Fase 3 em março deste ano.

A empresa lançou testes para uma vacina Covid-19 em maio, e a *Coalition for Epidemic Preparedness Innovations* investiu US \$ 384 milhões na vacina. Em julho, o governo dos EUA concedeu US \$ 1,6 bilhão para apoiar os testes clínicos e a fabricação do imunizante.

* Texto disponível na íntegra em <https://portal.cfm.org.br/noticias/relatoriocovid19/>



CONSELHO FEDERAL DE MEDICINA

Depois de obter resultados promissores em estudos preliminares em macacos e humanos, a Novavax lançou em agosto, um ensaio de Fase 2 na África do Sul. O ensaio cego controlado por placebo em 2.900 pessoas irá medir não apenas a segurança da vacina, mas também sua eficácia. No mês seguinte, a Novavax lançou um ensaio de Fase 3, inscrevendo até 10.000 voluntários no Reino Unido, com resultados esperados para o início de 2021. Um teste maior de Fase 3 foi lançado nos Estados Unidos em outubro. Se os testes forem bem-sucedidos, a Novavax espera entregar 100 milhões de doses para uso nos Estados Unidos até o primeiro trimestre de 2021. Em setembro, a Novavax chegou a um acordo com o *Serum Institute of India*, um grande fabricante de vacinas, o que permitiria produzir até 2 bilhões de doses por ano. Em seguida firmou acordo semelhante para 400 milhões de doses com a Austrália.

12- VACINA BCG- AUSTRÁLIA

O estudo foi abandonado em 10/12/2020. A vacina Bacillus Calmette-Guerin foi desenvolvida no início de 1900 como uma proteção contra a tuberculose. O *Murdoch Children's Research Institute* na Austrália estava conduzindo um ensaio de Fase 3 chamado BRACE para ver se a vacina protegia parcialmente contra o coronavírus, que foi abandonado recentemente.

13- MEDICAGO- GSK

Vacina para aplicação intramuscular em duas doses com intervalo de 3 semanas. Conservação refrigerador comum 2° a 8° C.

A Medicago, com sede no Canadá, parcialmente financiada pela fabricante de cigarros Philip Morris, produz vacinas por engenharia genética, a partir de células de uma planta chamada *Nicotiana benthamiana*, uma espécie selvagem relacionada ao tabaco. Essa vacina se baseia na entrega de genes do vírus SARS-CoV-2 em células vegetais, no formato de conchas proteicas que imitam um vírus completo. Em julho, a Medicago

* Texto disponível na íntegra em <https://portal.cfm.org.br/noticias/relatoriocovid19/>



CONSELHO FEDERAL DE MEDICINA

lançou os testes de Fase 1 de uma vacina de Covid-19 à base de células vegetais em combinação com adjuvantes para aumentar a resposta do sistema imunológico humano. Nesse estudo, eles demonstraram que um adjuvante produzia níveis promissores de anticorpos em voluntários. Em 23 de outubro, a empresa anunciou que havia chegado a um acordo com o governo do Canadá para fornecer 76 milhões de doses da vacina. Um ensaio de Fase 2/3 da vacina começou em 12 de novembro. Esse novo adjuvante já está em uso na composição de uma nova vacina chinesa da Clover Biopharmaceuticals, esta também em estudo de fase 3.

14- AG0302-COVID19- COM UNIVERSIDADE DE OSAKA E TAKARA BIO.

A vacina será aplicada em duas doses com *skinjet* e com intervalo de duas semanas entre elas. Pode ser conservada em temperatura ambiente. Representa inovação com logística muito conveniente para campanhas de vacinação. Entrou em estudo de fase 3 em dezembro de 2020.

15- CLOVER BIOPHARMACEUTICALS, DYNAVAX E GSK

Nova vacina chinesa em parceria com a Dynavax e a GSK. A Clover Biopharmaceuticals desenvolveu uma vacina contendo a proteína spike do coronavírus. Para estimular ainda mais o sistema imunológico, a empresa está testando os chamados adjuvantes da farmacêutica britânica GSK e da americana Dynavax. Os investimentos da Coalition for Epidemic Preparedness apoiarão o desenvolvimento da manufatura que pode levar à produção de um bilhão de doses por ano. A fórmula do Clover parece ser especialmente estável; a vacina pode permanecer em temperatura ambiente por um mês e permanecer viável.

A Clover lançou um teste de Fase 1 em junho e, em dezembro, anunciou que a vacina desencadeava a produção de um alto nível de anticorpos. A empresa está acompanhando os resultados promissores do adjuvante da GSK na vacina da Medicago, cujos resultados de fase 2/3 estão previstos para breve.

* Texto disponível na íntegra em <https://portal.cfm.org.br/noticias/relatoriocovid19/>



CONSELHO FEDERAL DE MEDICINA

16- VECTOR INSTITUTE – RÚSSIA

EpiVacCorona: vacina em 2 doses, com 3 semanas de intervalo entre elas e aplicação por meio de injeção muscular. ARMAZENAMENTO: Estável na geladeira 2 a 8 °C , por até dois anos.

Em 26 de agosto, o Vector Institute, um centro russo de pesquisa biológica, registrou um ensaio de fase 1/2 para uma vacina contra o coronavírus, a EpiVacCorona.

A vacina contém pequenas porções de proteínas virais, conhecidas como peptídeos. Em 14 de outubro, Vladimir Putin anunciou que a Rússia concedeu aprovação regulamentar à vacina, tornando-a a segunda vacina a receber essa designação depois da vacina Sputnik V do Instituto Gamaleya. Um ensaio de Fase 3 começou só em novembro e, em 15 de dezembro, a Interfax News Agency informou que 1.438 voluntários já haviam recebido a vacina. Ainda não há resultados publicados.

17- CUREVAC - ALEMANHA

A CureVac é mais uma vacina de mRNA, aplicada por via intramuscular em 2 doses, com quatro semanas de intervalo. Tem a vantagem de ser estável por 3 meses em refrigerador 2° a 8 °C.

Em março, a administração de Trump tentou sem sucesso convencer o CureVac a transferir sua pesquisa sobre uma vacina de mRNA da Alemanha para os Estados Unidos. A empresa avançou com seu trabalho na Alemanha, observando respostas à vacina em camundongos e, em seguida, lançando testes clínicos em julho. Em dezembro, a CureVac lançou seu ensaio de Fase 3, com previsão de recrutar 36.500 voluntários na Alemanha.

* Texto disponível na íntegra em <https://portal.cfm.org.br/noticias/relatoriocovid19/>



CONSELHO FEDERAL DE MEDICINA

Em novembro, a CureVac negociou um acordo para fornecer à União Europeia até 225 milhões de doses de sua vacina. O fabricante estima produzir até 300 milhões de doses em 2021 e até 600 milhões de doses no ano seguinte.

A CureVac colaborou com a Tesla, empresa de Elon Musk, na criação de “micro-fábricas” de mRNA, que poderiam ser implantadas em todo o mundo para produzir bilhões de doses da vacina.

18- ZF2001- ACADEMIA CHINESA DE CIÊNCIAS MÉDICAS

ZF2001. Vacina de eficácia ainda desconhecida. Aplicação intramuscular em 3 doses, com quatro semanas de intervalo.

A empresa chinesa Anhui Zhifei Longcom e a Academia Chinesa de Ciências Médicas fizeram uma parceria para produzir essa vacina. A candidata é composta de um adjuvante associado a uma seção da proteína da espícula do SARS-CoV-2 chamada de domínio de ligação ao receptor. O fabricante lançou os testes de Fase 2 em julho, seguidos por um teste de Fase 3 com 29.000 voluntários em dezembro.

19- QAZCOVID - VACINA DO INSTITUTO DE PESQUISA PARA PROBLEMAS DE SEGURANÇA BIOLÓGICA - CAZAQUISTÃO.

O Cazaquistão, está pesquisando uma vacina feita a partir de coronavírus inativados. Em 28 de agosto, o Instituto de Pesquisa para Problemas de Segurança Biológica registrou um ensaio de Fase 1 da vacina, conhecido como QazCovid.

Em 19 de dezembro, o Kazinform relatou que a Fase 2 havia sido concluída, mostrando que a vacina era segura e produzia uma resposta imune promissora. Os pesquisadores iniciaram o teste de Fase 3, antecipando sua aprovação para março de 2021.

* Texto disponível na íntegra em <https://portal.cfm.org.br/noticias/relatoriocovid19/>



CONSELHO FEDERAL DE MEDICINA

20- ZYDUS INDIA - ZYCOV-D

Vacina para aplicação em 3 doses, com 4 semanas de intervalo.

Forma farmacêutica: Adesivo transdérmico

Armazenamento: Estável em temperatura ambiente por três meses

Em julho, o fabricante indiano de vacinas Zydus Cadila começou a testar uma vacina baseada em DNA fornecida por um adesivo transdérmico.

A fabricante iniciou o teste de Fase 2 da ZyCoV-D em 6 de agosto e anunciou sua conclusão no final de dezembro. Em 3 de janeiro, o governo indiano deu permissão à Zydus Cadila para iniciar o teste de Fase 3 com 30.000 voluntários. Em uma entrevista, em 11 de dezembro, o presidente da empresa, Pankaj Patel, disse que a empresa espera ter sua vacina pronta para distribuição em março de 2021.

O traçador RAPS reporta 7 vacinas aprovadas para uso e apenas 10 vacinas em fase 3 de pesquisa. A discrepância de resultados entre as duas bases de informação possivelmente se dá devido à metodologia empregada pelo RAPS, que não inclui busca ativa, apenas notificação dos fabricantes e também devido à periodicidade da atualização dos dados. A última atualização do traçador RAPS é de 23/12/2020.

8. ESTUDOS CLÍNICOS COM VACINAS PARA A COVID-19 APROVADOS PELA ANVISA

Até o momento, são quatro os ensaios clínicos aprovados pela Anvisa para serem realizados em sítios de pesquisa brasileiros. São elas: a Oxford/AstraZeneca, a CoronaVac da Sinovac-Butantan; a BioNTech-Pfizer e a Johnson & Johnson. Duas delas, a Oxford- AstraZeneca e a Sinovac-Butantan, assinaram protocolos de transferência de tecnologia com laboratórios oficiais brasileiros, no caso de se demonstrar eficácia e segurança das candidatas.

* Texto disponível na íntegra em <https://portal.cfm.org.br/noticias/relatoriocovid19/>



CONSELHO FEDERAL DE MEDICINA

Em 29/12/2020, a Anvisa recebeu pedido de anuência em pesquisa clínica fase 3 para a vacina russa Sputnik-V. O pedido foi feito pela farmacêutica União Química e está sendo avaliado pela Anvisa. Ainda não há informações sobre os sítios de pesquisa ou a quantidade de voluntários a serem testados no Brasil.

Abaixo transcrição de notícia da Anvisa com informações sobre as pesquisadas autorizadas.

“Vacina de Oxford/AstraZeneca

A vacina de Oxford contra a Covid-19, produzida pelo laboratório AstraZeneca e pela Universidade de Oxford, está na terceira e última fase de testes em humanos no Brasil e em outros países. A Anvisa aprovou o estudo em 2 de junho.

Os ensaios clínicos ocorrem nas cidades do Rio de Janeiro, em São Paulo e em Salvador e a previsão é que participem cinco mil voluntários.

A vacina está sendo aplicada em pessoas de 18 a 69 anos, saudáveis e que atuem na linha de frente de combate à Covid-19, como médicos, enfermeiros, fisioterapeutas, nutricionistas e auxiliares de enfermagem.

Também participam profissionais que atuam em áreas de grande risco de exposição ao vírus, como segurança de hospital e agentes de limpeza hospitalar. Todo voluntário após aplicação da vacina assina um termo em que se compromete a avisar toda e qualquer ocorrência de saúde, e preenchem uma espécie de boletim diário. E ainda, periodicamente devem se dirigir ao centro do estudo para fazer exames, de modo que os pesquisadores monitorem não só a sua saúde, como também a segurança e eficácia da vacina

Para participar do teste clínico, todos devem testar negativo ao vírus, ou seja, não podem ter sido contaminados pelo novo coronavírus. Em São Paulo, quem conduz o

* Texto disponível na íntegra em <https://portal.cfm.org.br/noticias/relatoriocovid19/>



CONSELHO FEDERAL DE MEDICINA

processo de imunização é a Universidade Federal de São Paulo (Unifesp), por meio do Crie, o Centro de Referência para Imunobiológicos Especiais, que faz a seleção dos voluntários.

No Rio de Janeiro e em Salvador, os testes estão sendo coordenados pelo Instituto D'Or de Pesquisas e Ensino (IDOR), uma instituição sem fins lucrativos voltado à ciência, à educação e à inovação na área da saúde. Sua principal mantenedora é a Rede D'Or São Luiz, uma rede privada de hospitais do Brasil.

Nessas duas cidades, quem atende aos critérios de elegibilidade e quer ser voluntário, pode entrar no site do Instituto e preencher o formulário.

Formulário de Interesse para Participação Voluntária.

Os voluntários que participam do estudo da vacina de Oxford receberão uma segunda dose, chamada dose de reforço, da imunização. Este complemento será dado às pessoas que já haviam sido vacinadas e aos que ainda vão entrar para o estudo. De acordo com a Anvisa, a mudança para uma dose dupla ocorreu após a publicação de alguns resultados mostrando que o reforço aumenta a chance de proteção.

Uma Medida Provisória assinada neste mês pelo Presidente Jair Bolsonaro, que prevê um crédito orçamentário extraordinário de R\$ 1,9 bilhão, garante a entrega de 100 milhões de doses da vacina de Oxford ao Brasil, além da transferência de tecnologia ao país. Do total, R\$ 522,1 milhões irão para as despesas necessárias ao processamento final da vacina por Bio-Manguinhos, unidade da Fundação Oswaldo Cruz (Fiocruz) produtora de imunobiológicos. A vacina é considerada pela Organização Mundial de Saúde (OMS) como um dos projetos mais promissores até o momento. A expectativa é caso se mostre eficaz e segura, a produção comece aqui no Brasil, segundo o Ministério

* Texto disponível na íntegra em <https://portal.cfm.org.br/noticias/relatoriocovid19/>



CONSELHO FEDERAL DE MEDICINA

da Saúde, já a partir de dezembro; e a distribuição para o público prioritário, já no início de 2021

Vacina CoronaVac da Sinovac

Aprovada pela Anvisa em 3 de julho, a vacina foi desenvolvida pela empresa Sinovac Research & Development Co. Ltd., em parceria com o Instituto Butantan. Os testes serão realizados em nove mil voluntários que trabalham em instalações especializadas para Covid-19, em centros de pesquisas de São Paulo, Brasília, Rio de Janeiro, Minas Gerais, Rio Grande do Sul e Paraná. Participam do estudo 12 instituições, incluindo o Hospital Universitário de Brasília da Universidade de Brasília (HUB-UnB) e o Complexo Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Paraná (CHC-UFPR), ambos vinculados à Rede Ebserh.

Os voluntários devem ser profissionais de saúde que trabalham no atendimento a pacientes com a doença. Mas não podem ter sofrido infecção provocada pelo coronavírus, não devem participar de outros estudos e não podem estar grávidas ou planejar uma gravidez nos próximos três meses. Outra restrição é que não tenham doenças instáveis ou que precisem de medicações que alterem a resposta imune.

Atenção, o Instituto Butantan não recruta voluntários diretamente. Os interessados devem procurar o centro de pesquisa mais próximo. O voluntário aprovado receberá duas doses da vacina, com intervalo de 14 dias. Metade dos participantes recebe um placebo que não tem efeito farmacológico, e a outra metade, o produto vacinal.

Para se candidatar, o interessado deve ter mais de 18 anos, trabalhar em serviço de saúde atendendo pessoas com Covid-19, não ter sido diagnosticado ou testado positivo para o coronavírus, ter registro no conselho profissional regional, não apresentar doença crônica, não estar gestante e não participar de outro ensaio clínico.

* Texto disponível na íntegra em <https://portal.cfm.org.br/noticias/relatoriocovid19/>



CONSELHO FEDERAL DE MEDICINA

Vacina BioNTech-Pfizer-Fosun

O estudo para as vacinas desenvolvidas pela BioNTech-Pfizer foi aprovado pela Anvisa em 21 de julho. De acordo com a agência, o estudo prevê a inclusão de cerca de 29 mil voluntários, sendo 1.000 deles no Brasil, em São Paulo no Centro Paulista de Investigação Clínica, e na Bahia, na Instituição Obras Sociais Irmã Dulce. O recrutamento dos voluntários é de responsabilidade dos centros que conduzem a pesquisa. O ensaio corresponde à fase 2/3 do estudo. “Essa vacina usa apenas um fragmento do vírus para induzir a resposta imune. Todas as fases acontecem ao mesmo tempo”, disse o gerente geral de Medicamentos e Produtos Biológicos da Anvisa, Gustavo Mendes. “Essa é uma estratégia que foi adotada por diversas agências reguladoras internacionais para garantir celeridade na avaliação de vacinas contra a Covid-19, explicou.

Vacina Johnson&Johnson (Jansen-Cilag)

A aprovação mais recente para estudo clínico, 18 de agosto, é da vacina produzida pela Jansen, divisão farmacêutica da Johnson-Johnson. O ensaio clínico aprovado é um estudo de fase III. De acordo com a Anvisa, o estudo prevê a inclusão de até 60 mil voluntários, sendo sete mil no Brasil, distribuídos em diversas regiões do país, nos estados de São Paulo, Rio Grande do Sul, Rio de Janeiro, Paraná, Minas Gerais, Bahia e Rio Grande do Norte. Será uma dose única da vacina ou placebo. ”

9. A ANVISA E A REGULAÇÃO DE VACINAS PARA A COVID-19

A Anvisa cumpre papel imprescindível na regulação de vacinas e demais produtos para a COVID-19, garantindo método científico na aprovação acelerada de produtos eficazes e seguros. A submissão de dados em tempo real pelas fabricantes permite a avaliação contínua dos produtos com economia de tempo e com garantia da qualidade da análise.

* Texto disponível na íntegra em <https://portal.cfm.org.br/noticias/relatoriocovid19/>



CONSELHO FEDERAL DE MEDICINA

A Anvisa publicou os requisitos para que se dê a autorização emergencial no Brasil. São os principais: a candidata deve estar sendo testada no Brasil, deve ter resultados preliminares de eficácia e segurança e o fabricante deve peticionar a autorização emergencial indicando o plano de vacinação contendo as populações que podem se beneficiar do seu produto.

A aprovação emergencial deve ser conduzida pela Anvisa com rapidez, e em conformidade com a lei ordinária 14006, de 28 de maio 2020, que altera a lei 13979/2020, artigo 1º inciso VIII que estabelece autorização excepcional e temporária, em prazo de 72 horas, para importação e distribuição de materiais para a COVID-19, incluindo vacinas, desde que registradas por pelo menos uma das seguintes autoridades sanitárias estrangeiras: FDA, EMA, PMDA (Japão) e a MMPA (chinesa). (9)

Em 21/12 a Anvisa publicou com dez dias de antecedência, as RE 5299 e 5300 em que certifica as boas práticas de fabricação do insumo farmacêutico -IFA - produzido em empresa chinesa para a vacina do Butantan. (10 e 11)

Em 23/12 a Anvisa publica a certificação de boas práticas de fabricação da vacina da AstraZeneca- Oxford, que no Brasil será produzida pela Fiocruz.

Estes são importantes passos para a aprovação do registro dessas vacinas no Brasil.

10. CONSIDERAÇÕES FINAIS

- Há 169 candidatas a vacinas para a covid-19 em desenvolvimento clínico e pré-clínico, utilizando as mais variadas tecnologias, desde as convencionais às mais inovadoras, como as vacinas de mRNA e de DNA

* Texto disponível na íntegra em <https://portal.cfm.org.br/noticias/relatoriocovid19/>



CONSELHO FEDERAL DE MEDICINA

- A maioria das candidatas ainda está em fase inicial de pesquisa, porém vinte já iniciaram a fase 3 em que milhares de voluntários receberão as vacinas ou o placebo.
- Dezenove candidatas são produtos novos e uma, testava o conhecido BCG, teve o estudo abandonado recentemente. Das dezenove candidatas, quatro são americanas, uma inglesa, seis chinesas, duas russas, duas indianas, uma alemã, uma canadense, uma japonesa e uma do Cazaquistão.
- A logística de conservação das vacinas é diversa: há desde aquelas que demandam cadeias de frio profundo, até outras, como a indiana e a japonesa, que poderão se manter em temperatura ambiente. O modo de administração mais frequente é injetável, porém a vacina japonesa é aplicada por *skinjet* e uma das vacinas indianas desenvolveu a forma farmacêutica inovadora, de adesivo transdérmico.
- Em geral as agências reguladoras exigem comprovação de eficácia de no mínimo 70% para o registro de uma nova vacina. Epidemias e emergências em saúde pública podem justificar a autorização emergencial com dados preliminares e até com taxas de eficácia menores. Estima-se que as vacinas para a COVID-19 serão aprovadas desde que atinjam marcas superiores a 50%.
- Os resultados dos estudos são promissores. Indicam que a faixa mínima de eficácia exigida será atingida e ultrapassada com facilidade. Os três estudos com resultados de fase 3 já publicados, das vacinas da BioNTech- Pfizer, Moderna e Oxford- AstraZeneca demonstram isso. (7, 8 e 9). Ainda demonstraram a eficácia dessas vacinas em eliminar mais de 90% dos casos graves e mortes devidos à COVID-19.

* Texto disponível na íntegra em <https://portal.cfm.org.br/noticias/relatoriocovid19/>



CONSELHO FEDERAL DE MEDICINA

- A implementação de futura vacinação nos países, quanto a grupos populacionais elegíveis, esquemas de administração e demais aspectos pertinentes à execução da vacinação, está na ordem do dia; com o Reino Unido partindo na frente e vacinando seus grupos prioritários com a vacina da BioNTech–Pfizer e a partir de janeiro também com a vacina desenvolvida pela Universidade de Oxford.
- No Brasil, o Programa Nacional de Imunização- PNI e a CONITEC são as instâncias fundamentais na fase de avaliação de resultados das pesquisas e no planejamento e acompanhamento da vacinação da população brasileira. É indispensável contar com a contribuição inestimável de Estados e Municípios que vão efetivamente executá-la, e de Comitês de Especialistas em Imunizações que darão resposta aos principais aspectos técnico-científicos esperados ou não, relacionados à operação.
- O Brasil participa do esforço global de pesquisa e desenvolvimento garantindo milhares de voluntários em diversos sítios de pesquisa distribuídos no país. Quatro candidatas já desenvolvem testes clínicos de fase 3 no Brasil, estudos esses que foram devidamente avaliados e anuídos pela ANVISA. No final de dezembro a vacina Sputnik -V da Rússia, solicitou à Anvisa, autorização para realizar pesquisa de fase 3 no Brasil. O pedido foi feito pela farmacêutica União Química e ainda está em análise pela Agência.
- A contribuição do Brasil à pesquisa clínica de vacinas foi fundamental para a publicação dos resultados preliminares da vacina de Oxford- Fiocruz e, em breve, da Coronavac, a vacina chinesa da parceria com o Instituto Butantan.
- Entre as vacinas em estágio mais avançado de pesquisa, a de Oxford/ AstraZeneca e chinesa Sinovac-Butantan, já estabeleceram protocolos de

* Texto disponível na íntegra em <https://portal.cfm.org.br/noticias/relatoriocovid19/>



CONSELHO FEDERAL DE MEDICINA

transferência de tecnologia com laboratórios públicos brasileiros, o que antecipa a garantia de acesso prioritário dos brasileiros à vacinação, tão logo completem seus estudos e obtenham o registro na Anvisa.

- Além disso, o governo brasileiro também estabeleceu parceria com a COVAX *Facility* para ter acesso, se necessário, a milhões de unidades das candidatas que logrem sucesso nos ensaios, em seus países de origem.
- O desafio global da COVID-19 exigirá que mais de um fabricante alcance com sucesso a linha de chegada e obtenha registro nas principais agências mundiais de regulação de medicamentos como a ANVISA, a FDA, a EMA a Agência Chinesa e a Agência Japonesa de registro de medicamentos, entre outros.
- O retorno do crescimento do número de casos e mortes pela COVID-19 na Europa, EUA e no Brasil, acrescentam ainda mais urgência às estratégias de vacinação. Assim, autorizações de uso emergencial de vacinas tem ocorrido com maior frequência. São dez vacinas nessa condição, das quais três (Pfizer – BioNTech, Moderna e Sinovac) já obtiveram registro pleno para comercialização em pelo menos um país.
- A Vacina da BioNTech-Pfizer foi aprovada para *full use* no Canadá e depois disso obteve aprovação condicional na EMA para comercialização nos 27 países da UE. Ainda vem recebendo autorização de uso emergencial em vários países. A vacina chinesa de vírus inativado produzida pelo Instituto de Pequim foi registrada na União dos Emirados Árabes e tem autorização emergencial de uso na China desde julho de 2020, onde cerca de 1 milhão de pessoas já foram vacinadas. A Moderna está registrada nos EUA e no Canadá.

* Texto disponível na íntegra em <https://portal.cfm.org.br/noticias/relatoriocovid19/>



CONSELHO FEDERAL DE MEDICINA

- A Anvisa publicou os requisitos para que se dê a autorização emergencial no Brasil. São os principais: a candidata deve estar sendo testada no Brasil, deve ter resultados preliminares de eficácia e segurança e o fabricante deve peticionar a autorização emergencial indicando, o plano de vacinação contendo as populações que podem se beneficiar do seu produto. Esse último requisito deixou de ser obrigatório em avaliação posterior realizada pela Anvisa.
- A aprovação emergencial deve ser conduzida pela Anvisa com rapidez, e em conformidade com a lei ordinária 14006, de 28 de maio 2020, que altera a lei 13979/2020, artigo 1º inciso VIII que estabelece autorização excepcional e temporária, em prazo de 72 horas, para importação e distribuição de materiais para a COVID-19, incluindo vacinas, desde que registradas por pelo menos uma das seguintes autoridades sanitárias estrangeiras: FDA, EMA, PMDA (Japão) e a MMPA (chinesa). (9)
- Vacinas sob autorização emergencial não podem ser comercializadas, apenas podem ser usadas em programas de saúde pública. Os fabricantes agraciados com essa autorização devem continuar coletando dados e comunicando à Anvisa sobre eventos adversos suspeitos.
- A existência de vacinas alternativas eficazes e seguras para a COVID-19 estimula a concorrência e garante produtos a preços acessíveis, favorecendo o acesso universal das populações do mundo todo à vacinação.
- O preço estimado para as vacinas depende, entre outros fatores, do tipo de parceria acordado e da compra antecipada de cotas da vacina candidata. Conforme matéria da imprensa leiga, o custo vai de 3 dólares a dose da vacina

* Texto disponível na íntegra em <https://portal.cfm.org.br/noticias/relatoriocovid19/>



CONSELHO FEDERAL DE MEDICINA

mais barata, a da Oxford, até 37 dólares por uma a dose da vacina mais cara, a da Moderna. (14)

- As parcerias entre governos e fabricantes, tanto na fase de pesquisa, como pela via da transferência de tecnologia e produção em larga escala; e também por meio de compras antecipadas de quantitativos de uma ou mais vacinas, são estratégias importantes que estão sendo empregadas por muitos países, incluindo o Brasil. Visam garantir acesso prioritário e racional às vacinas da COVID-19 a custo sustentável para os países.
- Não basta ter vacinas disponíveis, é preciso efetivamente vacinar com rapidez e eficiência uma grande parcela da população, protegendo a Saúde e a Economia do país, auxiliando na redução dos casos graves, das internações e mortes, e ainda possivelmente auxiliando na redução da transmissão da COVID-19 e na emergência de variantes virais mais contagiosas.
- A governança nacional do programa de Imunização ordenando as ações de estados e municípios; a logística de armazenamento e distribuição de vacinas e insumos e a remediação das carências existentes na rede pública de atenção básica, são cruciais para o êxito da empreitada no Brasil. Com esse objetivo devem se aglutinar todas as forças vivas da sociedade, munidas de comunicação competente, clara e consonante.
- Em 07/01/2021, o Instituto Butantan apresentou à Anvisa os resultados preliminares de seu estudo fase 3, inteiramente realizado no Brasil. Foram 12.467 voluntários, todos profissionais de saúde sob alto risco que infecção que receberam aleatoriamente vacina ou placebo na proporção 1:1.

* Texto disponível na íntegra em <https://portal.cfm.org.br/noticias/relatoriocovid19/>



CONSELHO FEDERAL DE MEDICINA

- Os 220 eventos registrados, sendo 160 no grupo placebo e 60 no grupo vacinado apontaram uma redução de 78% nos casos de COVID-19 leve e 100% de redução de casos de morte, doença moderada ou grave ou que necessitassem internação.
- Os dados foram considerados excelentes pelos especialistas que defendem que a vacinação rápida e eficiente pode reduzir importantemente as mortes, as sequelas da COVID -19, bem como a necessidade de leitos hospitalares e de UTI dedicados à doença.
- O Instituto Butantan iniciou a produção local da vacina e informa já ter em estoque cerca de 11 milhões de doses para dar início à vacinação, prevista para 25/01/2021. Isso, no caso em que a autorização de uso emergencial da vacina seja aprovada pela Anvisa.
- A Fiocruz também avança, no sentido de disponibilizar vacinas ao governo brasileiro. Com vistas à obtenção de autorização de uso emergencial deve submeter à Anvisa, até 15 de janeiro, os resultados preliminares do estudo de sua vacina em parceria AstraZeneca – Oxford.
- Esse magnífico esforço mundial em pesquisa e desenvolvimento para conter a pandemia de COVID-19 resultará em avanços significativos no campo científico que abrirão caminho para novas abordagens na prevenção e na terapêutica de muitas outras doenças infecciosas e não infecciosas.

Brasília, 7 de janeiro de 2021.

CONSELHO FEDERAL DE MEDICINA

* Texto disponível na íntegra em <https://portal.cfm.org.br/noticias/relatoriocovid19/>



CONSELHO FEDERAL DE MEDICINA

11. BIBLIOGRAFIA PESQUISADA

1- Vaccine- English Wikipedia-

<https://en.wikipedia.org/wiki/Vaccine>

2- Coronavirus vaccine tracker – New York Times

<https://www.nytimes.com/interactive/2020/science/coronavirus-vaccine-tracker.html>

3- Covid-19 vaccines tracker- RAPS- Regulatory Affairs professionals Society

<https://www.raps.org/news-and-articles/news-articles/2020/3/covid-19-vaccine-tracker>

4- COVID-19 Medscape – Investigational vaccines

<https://emedicine.medscape.com/article/2500114-treatment>

5- Clinicaltrials.gov – COVID-19 Vaccines

<https://clinicaltrials.gov/ct2/results?cond=Covid19&term=vaccines&cntry=&state=&city=&dist=>

6- ANVISA – Anuência de Pesquisas Clínicas com vacinas para a COVID-19

<https://www.gov.br/pt-br/noticias/saude-e-vigilancia-sanitaria/2020/08/brasil-possui-quatro-estudos-clinicos-de-vacinas-contr-o-coronavirus>

7- Safety and efficacy of the ChAdOx1 nCoV-19 vaccine (AZD1222) against SARS-CoV-2: an interim analysis of four randomised controlled trials in Brazil, South Africa, and the UK

www.thelancet.com Published online December 8, 2020 [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)32661-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)32661-1)

8- Safety and Efficacy of the BNT162b2 mRNA Covid-19 Vaccine , Pollack, F.P. et al. The New England Journal of Medicine. DOI: 10.1056/NEJMoa2034577

9- Efficacy and Safety of of mRNA 1273 SARS-CoV2 Vaccine , Baden, L.R. et al. The New England Journal of Medicine. DOI: 10.1056/NEJMoa2035389

10- Lei 14006 de 28 de maio de 2020 - Governo Federal

http://www.planalto.gov.br/ccivil_03/ato2019-2022/2020/lei/L14006.htm

11- RE ANVISA Nº 5299 de 21/12/2020- Certificado de BPF para produção de medicamentos e produtos estéreis para a fabricante Sinovac Life Sciences Co. China

12- RE ANVISA Nº 5300 de 21/12/2020- Autorização de Funcionamento da fábrica Sinovac Life Sciences Co.– China e Certificado de Boas Práticas de fabricação de medicamentos e vacinas para a COVID 19.

* Texto disponível na íntegra em <https://portal.cfm.org.br/noticias/relatoriocovid19/>



CONSELHO FEDERAL DE MEDICINA

13- Medida Provisória 1026 de 06/01/2021- Presidência da República. Dispõe sobre as medidas excepcionais relativas à aquisição de vacinas, insumos, bens e serviços de logística, tecnologia da informação e comunicação, comunicação social e publicitária e treinamentos destinados à vacinação contra a covid-19 e sobre o Plano Nacional de Operacionalização da Vacinação contra a Covid-19.

http://www.planalto.gov.br/ccivil_03/_Ato2019-2022/2021/Mpv/mpv1026.htm

14- Artigo de divulgação – Revista ABRIL- O preço estimado das vacinas

<https://veja.abril.com.br/saude/covid-19-o-preco-estimado-das-mais-avancadas-vacinas-em-desenvolvimento/>

* Texto disponível na íntegra em <https://portal.cfm.org.br/noticias/relatoriocovid19/>