



COMISSÃO TÉCNICA NACIONAL DE BIOSSEGURANÇA
PARECER TÉCNICO
Setoriais Saúde Humana/Animal
Dr. Flavio Finardi Filho

O Relator declara ter incluído Informação Confidencial no corpo deste Parecer ?	
	SIM
X	NÃO

Processo SEI nº: 01245.000768/2021-14

Requerente: Instituto de Tecnologia em Imunobiológicos - Bio Manguinhos (FIOCRUZ)

CQB: 110/99

Assunto: Solicitação de parecer técnico para Liberação Comercial da vacina recombinante ChAdOx1+nCoV19

Extrato Prévio: 7474/2021, publicado no Diário Oficial da União em 13 de janeiro de 2021

Reunião: 21ª Reunião Extraordinária da CTNBio, realizada em 15 de janeiro de 2021.

Decisão: (X) DEFERIDO

() INDEFERIDO

() DILIGÊNCIA

FUNDAMENTAÇÃO TÉCNICA (de acordo com informações do demandante)

Ementa: Os Responsáveis do Instituto de Tecnologia em Imunobiológicos - Bio Manguinhos (FIOCRUZ), Sr. Maurício Zuma Medeiros e Sra. Andressa Guimarães de Souza Pinto, solicitam parecer técnico da CTNBio para a Liberação Comercial da vacina recombinante ChAdOx1+nCoV19, contra Covid-19. O processo será examinado de acordo com as normas da CTNBio e um parecer será emitido.

A CTNBio informa que de acordo com o parágrafo 5º do artigo 38 do Regimento interno da Comissão Técnica Nacional de Biossegurança e instruído pela **NOTA TÉCNICA Nº 05/2021/SEI-CTNBio - Membros**, o Presidente da CTNBio concedeu sigilo para as informações contidas no volume confidencial, processo 01245.000772/2021-74.

Finalidade da Solicitação: A Comissão Interna de Biossegurança de Bio-Manguinhos/Fiocruz, solicita a avaliação para registro e liberação comercial da vacina que será produzida a partir da Transferência de Tecnologia (TT), assim como da vacina (produto terminado) que será importada para o uso emergencial, idêntica à que será fabricada naquela unidade. As atividades relacionadas compreendem fabricação, importação, exportação, transporte, armazenamento e distribuição da Vacina covid-19 (recombinante) e da Substância Ativa.

Na documentação apresentada constam sete documentos, sendo quatro deles anexos, todos contendo informações confidenciais, assim denominados:

1. Ofício Diretor Bio-Manguinhos Fiocruz
2. Ofício CIBio Bio-Manguinhos Fiocruz
3. Requerimento de Liberação Comercial da vacina Covid-19 (recombinante)
4. Anexo I. Informações relativas ao MGM (sigiloso)
5. Anexo II. GMO environmental risk assessment: core technical dossier: Quality. Quality information concerning releases of GMO other than higher plants
6. Anexo III. 2.4 Nonclinical Overview AZD1222
7. Anexo IV. 2.5 Clinical Overview AZD1222 Marketing Authorization Application

1. Características de construção e questões de biossegurança

A Vacina contra COVID-19 do consórcio Oxford/AstraZenica/Fiocruz, referida no processo como ChAdOx1-S [recombinante] e também AZD1222, é uma vacina monovalente composta por adenovírus de chimpanzé recombinante sem capacidade de replicação (ChAdOx1) que codifica a glicoproteína Spike (S), a espícula do

coronavírus da síndrome respiratória aguda grave 2 (SARS CoV-2). AZD1222 é indicada para a imunização ativa de indivíduos ≥ 18 anos para a prevenção da doença causada pelo coronavírus 2019 (COVID-19).

A classificação taxonômica a partir de família, apresentada pela requerente, até o nível mais detalhado do microrganismo a ser liberado, incluindo, quando apropriado, subespécie, biovar, forma specialis, patovar, estirpe e sorotipo, compreendem:

Nome do organismo doador: SARS CoV-2

Nome do organismo parental: ChAdY25, também conhecido como ChAd sorotipo Y25, ou AdvY25, ou SAdvY25

Nome do organismo receptor: ChAdOx1

-- Taxonomia do organismo doador SARS CoV-2:

Família: Coronaviridae > Gênero: Betacoronavirus > Subgênero: Sarbecovirus > Espécies: Coronavírus relacionado à síndrome respiratória aguda grave > Nome da cepa: Coronavírus da síndrome respiratória aguda grave 2

-- Taxonomia do organismo parental ChAdY25:

Família: Adenoviridae > Gênero: Mastadenovirus > Espécies: Mastadenovírus humano E > Nome da cepa: Adenovírus de chimpanzé Y25

O Anexo I, dos documentos que suportam a solicitação de Liberação Comercial no país do AZD1222, é um resumo das diversas etapas e resultados obtidos durante do desenvolvimento do produto, nos ensaios preliminares de segurança bem como na condução dos ensaios clínicos.

O organismo dador do qual deriva a sequência codificadora da glicoproteína do SARS CoV-2 S é o coronavírus da síndrome respiratória aguda grave 2 (SARS CoV-2). O organismo parental do qual o vetor receptor ChAdOx1 é derivado do adenovírus de chimpanzé Y25 (ChAdY25). O ChAdOx1 recombinante é deficiente para replicação por delineamento prévio com a deleção dos genes de virulência E1 e E3 e só pode formar apenas partículas infecciosas em células produtoras complementadas com E1. Sendo, portanto, incapaz de causar infecção ou doença humana, o que se alinha com a definição de um agente biológico do grupo 1, assim classificado pela Diretiva 2000/54 do Conselho Europeu para os agentes biológicos, conforme o nível de risco infeccioso com baixa probabilidade de causarem doenças ao homem. O produto farmacêutico formulado contém 100 bilhões pv/mL e diversos excipientes usados na composição final, sendo a dose de 0,5 mL intramuscular sugerida para indivíduos adultos maiores de 18 anos.

A requerente informa que as autoridades competentes do Reino Unido, a Health & Safety Executive, aceitaram o resultado das avaliações de risco ao classificarem ChAdOx 1 e outros vetores ChAdOx como agente biológico do grupo 1. Afirma ainda que o CDC, Centro de Controle de Doenças - dos Estados Unidos, concordou que os adenovírus de chimpanzés sejam classificados como "Agentes que não estão associados a doenças em adultos humanos saudáveis".

O transgene codificado pela AZD1222 é baseado no código genético do vírus do SARS CoV-2 do ácido ribonucleico (RNA), mas é uma sequência de DNA otimizada por códons que foi sintetizada quimicamente para incorporação no vetor de produção de adenovírus do ChAdOx1. O DNA que codifica a sequência de sinal do ativador do plasminogênio tecidual (tPA) foi fundido a montante da sequência de codificação da proteína S. Quando a AZD1222 entra nas células no local da inoculação, este código genético é usado para produzir a proteína S, que é expressa na superfície celular. Isso induz uma resposta imunológica, preparando o sistema imunológico para atacar o coronavírus se ele infectar o organismo posteriormente.

Segundo a requerente, dois estudos de toxicidade com AZD1222 (um estudo preliminar de toxicidade de desenvolvimento e reprodução -em camundongos fêmeas- e um estudo de segurança cardiovascular e respiratória) foram concluídos até o momento, sem dados relevantes a relatar. Um estudo de toxicidade de Boas Práticas Laboratoriais de dose repetida com AZD1222 em camundongos está em andamento, sem achados a relatar. Seguindo as recomendações da OMS de 2005, os estudos de toxicinética, genotoxicidade e carcinogenicidade não foram realizados nos ensaios pré-clínicos, conforme mencionado nos itens 4.3, 4.4. e 4.5 do Anexo III. Quanto aos ensaios farmacológicos pré-clínicos há relatos de conclusão em camundongos (van Doremalen et al. 2020; Graham et al. 2020), além de outros conduzidos em diferentes espécies de mamíferos. A avaliação de segurança clínica da administração da AZD1222 está em andamento e os dados embasam a hipótese inicial de que o transgene da glicoproteína S e o produto do gene não representam um risco específico após a administração IM direta da dose clínica (dose nominal de 5×10^{10} vp, intervalo de $3,5 \times 10^{10}$ a $6,5 \times 10^{10}$ vp).

Com relação ao Anexo IV que trata extensivamente dos estudos clínicos com adultos nos diversos países (Reino Unido, Brasil, África do Sul, Kenia, EUA-Chile-Peru, Rússia, Japão e Índia) e em seus diferentes centros de ensaios.

Foram ao todo mais de 58 mil participantes, sendo mais de 17% de voluntários brasileiros. Sucintamente, o Anexo IV contem as principais questões relativas à segurança da vacina recombinante AZD1222, que encontram-se contidas nos documentos anteriores, visto que no presente estão relatados a elaboração e os resultados dos ensaios clínicos aplicados, alguns ainda em fase de conclusão. Não há nesta parte da documentação questões relativas à toxicidade e outros efeitos colaterais que serão acompanhados durante o emprego emergencial dessa vacina. O consórcio requente deve acompanhar os indivíduos vacinados durante meses após receberem as primeiras doses do imunizante.

Bibliografia consultada

Directiva 2000/54/CE do Parlamento Europeu e do Conselho, de 18 de Setembro de 2000, relativa à protecção dos trabalhadores contra riscos ligados à exposição a agentes biológicos durante o trabalho (Sétima directiva especial nos termos do n.º 1 do artigo 16.º da Directiva 89/391/CEE). *Jornal Oficial nº L 262 de 17/10/2000 p. 0021 - 0045*

Graham SP, McLean RK, Spencer AJ, Belij-Rammerstorfer S, Wright, D, Ulaszewska M, et al. Evaluation of the immunogenicity of prime-boost vaccination with the replication-deficient viral vectored COVID-19 vaccine candidate ChAdOx1 nCoV-19. *BioRxiv* 2020.

van Doremalen N, Lambe T, Spencer A, Belij-Rammerstorfer S, Purushotham JN, Port JR, et al. ChAdOx1 nCoV-19 vaccination prevents SARS-CoV-2 pneumonia in rhesus macaques. *BioRxiv* 2020.

WHO. (World Health Organization) WHO Technical Report Series, No 927. Annex 1. WHO guidelines on nonclinical evaluation of vaccines.

https://www.who.int/biologicals/publications/trs/areas/vaccines/nonclinical_evaluation/ANNEX%20Nonclinical.P31-63.pdf?ua=1 Published 2005. Acesso em 14/01/2021.

2. PARECER:

Pela análise das informações contidas na documentação que instrui este processo concluímos que as medidas de segurança foram observadas e que os resultados apresentados atendem aos dispositivos previstos pelas Resoluções Normativas da CTNBio para o pedido de Liberação Comercial da vacina AZD1222, para efeitos de fabricação, importação, exportação, transporte, armazenamento e distribuição desta vacina AZD1222, ou ChAdOx1 nCoV-19, sob responsabilidade do Instituto de Tecnologia em Imunobiológicos - Bio Manguinhos (FIOCRUZ).

O parecer é, portanto, pelo DEFERIMENTO da presente solicitação.

Dr. Flavio Finardi Filho
Membro CTNBio

Assessoria: Karime Iannini



Documento assinado eletronicamente por **Flávio Finardi Filho, Membro da Comissão Técnica Nacional de Biossegurança, representante do Ministério da Saúde**, em 18/01/2021, às 17:23 (horário oficial de Brasília), com fundamento no art. 6º, § 1º, do [Decreto nº 8.539, de 8 de outubro de 2015](#).



A autenticidade deste documento pode ser conferida no site <https://sei.mcti.gov.br/verifica.html>, informando o código verificador **6384713** e o código CRC **4CD54CE1**.