

## **Vacina Covid-19 Fiocruz (Plataforma de vetor viral não replicante desenvolvida pela Universidade de Oxford/AstraZeneca).**

As novas plataformas de desenvolvimento e produção de vacinas estão trazendo inovações muito importantes com enorme impacto no campo dos imunizantes. Destacam-se a vacina de vetor viral como a iniciativa FiocruzAstraZeneca/Oxford (Vacina Covid-19 Fiocruz) e as vacinas de RNA-mensageiro, como as da Pfizer e Moderna. Diferentes das metodologias tradicionais que apresentam diretamente os antígenos dos patógenos ao sistema imune, estas novas tecnologias utilizam as células dos vacinados para produzir a proteína do patógeno (imitando o processo que ocorre em uma infecção intracelular natural) com base na informação genética destes patógenos fornecida pelas vacinas.

Estas novas tecnologias são capazes de estimular resposta imune humoral, induzindo a produção de anticorpos necessários ao bloqueio do vírus – como as vacinas clássicas também são capazes de fazer. Todavia, esta nova geração de vacinas diferencia-se pela capacidade de estimular fortemente a resposta celular que destrói células infectadas. Com essas duas respostas complementares ativadas – a produção de anticorpos dirigidos contra os vírus e também a destruição das células infectadas –, temos a potencialização da proteção. Outra característica muito importante é que as vacinas de nova geração promovem resposta imune equivalente tanto em idosos quanto em jovens, o que também nem sempre ocorre com as vacinas de primeira e segunda geração.

É necessário destacar que estas novas tecnologias dirigidas para a Covid-19 foram desenvolvidas em tempo recorde, menor que um ano, incluindo estudos clínicos e pré-clínicos. Apesar dos resultados serem muito impactantes, existe a convicção de melhoras adicionais frente a algumas limitações ainda reconhecidas. No caso das vacinas de RNA, no que se refere à estabilidade de suas formulações e, no caso das vacinas de vetores virais, relacionadas ao manejo da dose-efeito (resultados preliminares da otimização, doses/resposta da Vacina Covid-19 Fiocruz no Anexo III e IV), no entanto, essas dificuldades já estão sendo enfrentadas. Provavelmente, importantes melhorias serão incorporadas, novamente em tempo recorde.

Devida as qualidades desta vacina, como sua segurança, eficácia e os aspectos de facilidade de transporte, armazenamento e produção, esta poderá ter importante participação na estratégia de enfrentamento global da Pandemia. Vale salientar que a iniciativa da Fiocruz tem compromisso e foi apoiada pelo Ministério da Saúde para o atendimento ao Sistema Único de Saúde (SUS) A Vacina Covid-19 Fiocruz está inserida no maior arranjo produtivo global, articulado para a produção de 3 bilhões de doses em 2021. Há ainda um compromisso adicional neste arranjo global, que é o da operação a preço de custo, para a sustentabilidade da utilização em larga escala. Também é importante ressaltar que o projeto gera um segundo benefício para a saúde pública brasileira: a introdução de uma nova tecnologia na linha de produtos da Fiocruz, com a transferência

total desta tecnologia avaliada como uma das mais promissoras no campo das vacinas e terapias genéticas.

Desde maio, a Vacina baseada na plataforma de Oxford tem seu avanço avaliado e apresentado em publicações relevantes, que comprovam a capacidade do imunizante em estimular as respostas celular e humoral em todos os voluntários. Os experimentos em modelos animais, mesmo frente ao desafio com carga viral muito maior do que a associada a transmissão natural do Sars-CoV-2, demonstram a proteção absoluta induzida pela vacina para as formas graves de pneumonia, com ausência de vírus nos pulmões dos animais vacinados, mesmo utilizando métodos analíticos sensíveis, como imunohistoquímica e PCR de lavado bronco-alveolar.

Conforme os estudos de fase III em seres humanos, esta vacina mostrou-se muito segura, com eficácia de 73% após a primeira dose (em um período de pelo menos 3 meses), e evitando adicionalmente, de forma absoluta, o surgimento de casos graves da doença. Neste desfecho secundário foi observado 100% de proteção (após 22 dias da primeira dose) em todas as manifestações clínicas severas da doença ou hospitalizações, conforme o critério clínico da OMS. Este importante achado clínico é corroborado no caso da Vacina Covid-19 Fiocruz pela avaliação experimental mencionada.

Mesmo diante de uma avaliação conservadora, os resultados dos estudos clínicos demonstram que a Vacina Covid-19 Fiocruz atingiu o índice de eficácia recomendado pela Organização Mundial da Saúde. No momento, os dados apontam eficácia de 73% pelos três primeiros meses após a vacinação, e com forte indicativo de aumento da resposta imune quando o reforço de mais uma dose é fornecido em intervalo de 12 semanas, o que propicia um aumento de cerca de 7,5 vezes nos níveis da resposta humoral (produção de anticorpos) (<https://www.gov.uk/government/publications/regulatory-approval-of-covid-19-vaccine-astrazeneca>).

Todos esses resultados foram publicados em revistas especializadas e avaliados por cientistas independentes. O conjunto de dados publicados é o maior, até o momento, apresentado para uma vacina para a Covid-19. A seguir estão listados alguns destes relatos.

- ChAdOx1 nCoV-19 vaccination prevents SARS-CoV-2 pneumonia in rhesus macaques. bioRxiv [Preprint]. 2020 May 13: 2020.05.13.093195. DOI: 10.1101/2020.05.13.093195. Nature. 2020.
- 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. Lancet. 2020 Dec 8: S0140-6736(20)32661-1. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)32661-1.
- Evaluation of the immunogenicity of prime-boost vaccination with the replication-deficient viral vectored COVID-19 vaccine candidate ChAdOx1 nCoV-19. NPJ Vaccines. 2020 Jul 27: 5:69. DOI: 10.1038/s41541-020-00221-3.
- Safety and immunogenicity of the ChAdOx1 nCoV-19 vaccine against SARS-CoV-2: a preliminary report of a phase 1/2, single-blind, randomised controlled trial. Lancet. 2020 Aug 5: 396(10249):467-478. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)31604-4.



Ministério da Saúde

FIOCRUZ

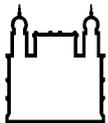
**Fundação Oswaldo Cruz**

- Safety and immunogenicity of ChAdOx1 nCoV-19 vaccine administered in a prime-boost regimen in young and old adults (COV002): a single-blind, randomised, controlled, phase 2/3 trial. *Lancet*. 2021 Dec 19: 396(10267):1979-1993. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)32466-1.

No que diz respeito ao cronograma, a iniciativa da vacina da Fiocruz está sendo seguida conforme o planejado em um projeto bastante complexo. O cronograma prevê a produção de mais de 210 milhões de dose da vacina em 2021. Até o final de fevereiro, a produção estará em uma escala de 3,5 milhões de doses por semana. Em março, esta escala será ampliada para 5 milhões de doses por semana, chegando, em abril, à capacidade nominal de 6 milhões de doses por semana. Nesta escala de produção a expectativa é de vacinar cerca de 50 milhões de pessoas até o mês de abril de 2021

A Fiocruz também está empenhada em conseguir, de forma segura, desde o início deste projeto em maio de 2020, a antecipação, o mais célere possível, da entrega de vacinas para a Covid-19 ao Programa Nacional de Imunizações (PNI). A iniciativa está com submissão contínua junto à Agência Nacional de Vigilância em Saúde (Anvisa). <https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/noticias-anvisa/2020/andamento-da-analise-das-vacinas-na-anvisa>.

Adicionalmente ao pedido regular, também já foi efetuada a submissão para a utilização emergencial da Vacina Covid-19 Fiocruz, pois, com o registro recente desta vacina no Reino Unido e em outros países, foi possível viabilizar um quantitativo adicional de doses (dois milhões de doses) com os parceiros da Fiocruz, neste que é o maior esforço global de produção de uma vacina para o enfrentamento da emergência sanitária. O status do pedido pode ser avaliado em <https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/noticias-anvisa/2021/painel-acompanhe-o-andamento-da-analise-das-vacinas-2013-uso-emergencial>



Ministério da Saúde

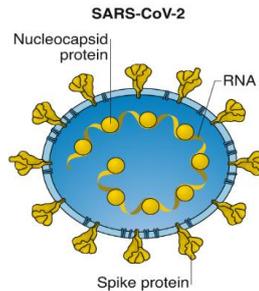
FIOCRUZ

Fundação Oswaldo Cruz

## Anexo I – Representações esquemáticas das tecnologias clássicas e de nova geração das vacinas em desenvolvimento para Covid-19.

### Classical platforms

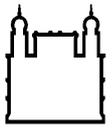
<p><b>Whole-inactivated virus</b> Example: Polio vaccine COVID-19: PiCoVacc in phase 1 clinical trials</p>	
<p><b>Live-attenuated virus</b> Example: MMR vaccine COVID-19: in preclinical stage</p>	
<p><b>Protein subunit</b> Example: Seasonal influenza vaccine COVID-19: NVX-CoV2373 in phase 1/2 clinical trials</p>	
<p><b>Virus-like particle</b> Example: Human papillomavirus vaccine COVID-19: in preclinical stage</p>	



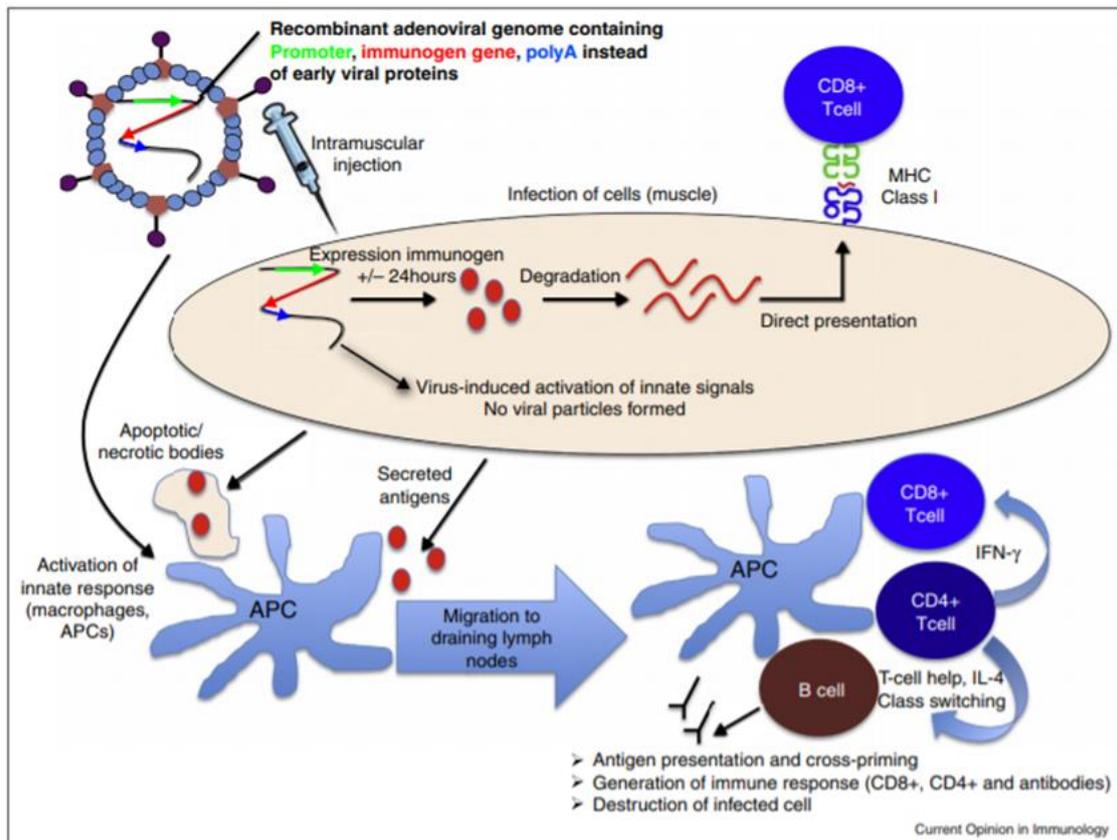
### Next-generation platforms

<p><b>Viral vector</b> Example: VSV-Ebola vaccine COVID-19: AZD1222, Ad5-nCoV in phase 1/2/3 clinical trials</p>	
<p><b>DNA</b> Example: Not currently licensed COVID-19: INO-4800 in phase 1 clinical trials</p>	
<p><b>RNA</b> Example: Not currently licensed COVID-19: mRNA-1273, BNT162 in phase 1/2 clinical trials</p>	
<p><b>Antigen-presenting cells</b> Example: Not currently licensed COVID-19: LV-SMENP-DC, COVID-19/aAPC in phase 1/2 clinical trials</p>	

Next-generation vaccine platforms for COVID-19, Nature Materials, vol. 19, August 2020, 810-820. Disponível em: <http://www.nature.com/naturematerials>.



Anexo II – Representação esquemática da tecnologia de vetor viral não replicante baseado em Adenovírus, plataforma da Vacina Covid-19 Fiocruz. Nesta representação, estão salientados os diferentes estímulos a resposta imune com a produção dos antígenos nas células dos vacinados a partir da utilização da informação genética dos patógenos alvo. Nesta situação, é possível obter alta ativação das diferentes vias da resposta imune, a produção de anticorpos contra o vírus e a resposta celular contra células infectadas.



Viral vectors as vaccine platforms: from immunogenicity to impact. Current Opinion in Immunology, vol. 41, August 2016, 47-54.

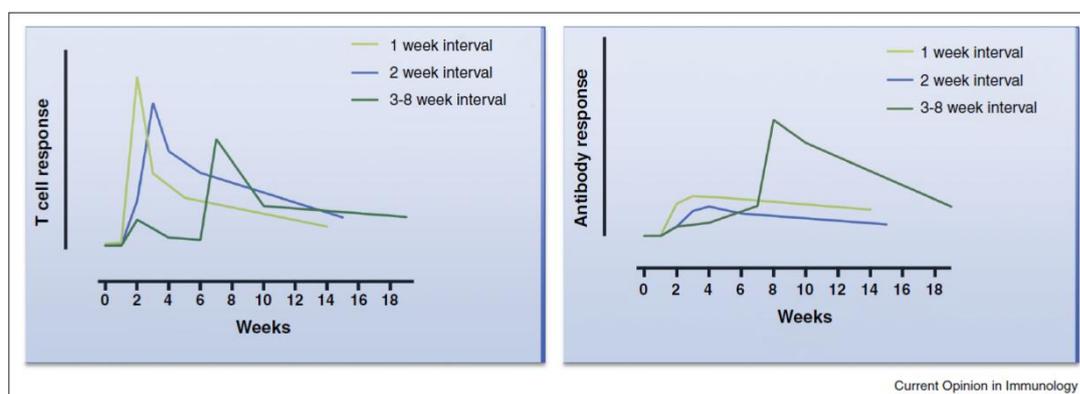
### Anexo III – Dose-Efeito vacina Vetor Viral

Os dados Preliminares dos estudos clínicos da Vacina Covid-19 Fiocruz mostraram diferentes níveis de eficácia, de acordo com o regime utilizado para a aplicação da vacina. Vale salientar que a resposta imune contra o vetor pode influir na eficácia da infecção de células pelo vetor viral, e desta forma diminuir a apresentação destes antígenos codificados na vacina genética, ao sistema imune.

Para minimizar este efeito, muitas estratégias têm sido utilizadas. No caso da plataforma desenvolvida na universidade de Oxford, para evitar anticorpos contra o adenovírus humanos, foi utilizado um vetor derivado de adenovírus de Chipanzé. No caso da vacina desenvolvida no instituto Gamaleya, foram utilizados dois tipos distintos de adenovírus humanos para as duas doses da vacina, visando evitar o desenvolvimento de uma resposta contra o vetor induzida pela própria vacinação.

Esta característica tem sido estudada de forma sistemática, e algumas estratégias podem auxiliar no manejo de doses para, desta forma, potencializar o uso da tecnologia de vetor Viral. (Immunologic Dose-Response to Adenovirus-Vectored Vaccines in Animals and Humans: A Systematic Review of Dose-Response Studies of Replication Incompetent Adenoviral Vaccine Vectors when Given via an Intramuscular or Subcutaneous Route Vaccines 2020, 8, 131; DOI:10.3390/vaccines8010131).

Resultados anteriores sugerem que o intervalo entre as doses favorece o aumento da antigenicidade induzida por vacinas do tipo vetor viral. No caso da primeira vacina derivada de adenovírus, desenvolvida e aprovada para uso emergencial para o vírus Ebola em 2016, esta avaliação foi feita comparando o estímulo da resposta imune tanto no componente celular quanto na produção de anticorpos. Embora, em relação a resposta celular, tenha havido já uma grande resposta inicial, a produção de anticorpos foi significativamente maior na população com maior intervalo entre as doses, conforme dados sumarizados na figura a seguir. (Viral vectors as vaccine platforms: from immunogenicity to impact. Current Opinion in Immunology 2016, 41:47–54).



Effect of prime-boost interval on immune response kinetics and magnitude. Shorter prime-boost intervals induce high frequencies of antigen-specific T cells, similar in magnitude to 3–8-week interval regimens. However, peak antibody responses are substantially reduced by shorter intervals, as are functional measures such as neutralising capability [21].

Este fator está sendo avaliado também no caso da Vacina Covid Fiocruz a partir dos resultados preliminares do estudo de fase clínica III, para a definição da melhor estratégia de dosagem da vacina. Esta avaliação foi realizada levando em consideração o título de anticorpos induzido na primeira dose em comparação com o nível da resposta imune induzida pela dose de reforço, de acordo com o intervalo de aplicação. No Anexo IV, esta análise está detalhada de acordo com os dados e recomendações da Departamento de Saúde e Assistência Social do Reino Unido

## Anexo IV – Eficácia da Vacina Covid-19 Fiocruz (Análise Interina)

Eficácia clínica: Análise interina dos dados agrupados dos estudos COV001, COV002, COV003 e COV005.

A Vacina Covid-19 Fiocruz foi avaliada com base em uma análise interina de dados agrupados de quatro estudos controlados, randomizados, cegos e em andamento: um estudo de Fase I/II, COV001 (NCT04324606), em adultos saudáveis de 18 a 55 anos de idade no Reino Unido; um estudo de Fase II/III, COV002 (NCT04400838), em adultos  $\geq 18$  anos de idade (incluindo idosos) no Reino Unido; um estudo de Fase III, COV003 (ISRCTN89951424), em adultos  $\geq 18$  anos de idade (incluindo idosos) no Brasil; e um estudo Fase I/II, COV005 (NCT04444674), em adultos entre 18 a 65 anos de idade na África do Sul. Os estudos excluíram indivíduos com doença cardiovascular, gastrointestinal, hepática, renal, endócrina/metabólica grave e/ou não controlada e doenças neurológicas; bem como aqueles com imunossupressão grave. Todos os indivíduos serão acompanhados por até 12 meses, para avaliações da segurança e eficácia contra a doença Covid-19.

A determinação interina dos casos de Covid-19 foi feita por um comitê de avaliação independente que também designou a gravidade da doença de acordo com a escala de progressão clínica da Organização Mundial de Saúde. No total, 131 indivíduos tiveram Covid-19 pelo Sars-CoV-2, com confirmação da presença do vírus realizada pela utilização de métodos laboratoriais, ocorrendo  $\geq 15$  dias após a segunda dose, com ao menos um sintoma de Covid-19 (febre objetiva definida como  $\geq 37,8^{\circ}\text{C}$ , tosse, falta de ar, anosmia ou ageusia) e sem evidência de infecção prévia pelo Sars-CoV-2. A Vacina Covid-19 Fiocruz reduziu significativamente a incidência de Covid-19 em comparação com o grupo controle (vide Tabela 1).

Tabela 1 – Eficácia da Vacina Fiocruz AstraZeneca/Oxford contra a Covid-19<sup>a</sup>

População	Vacina Covid-19 Fiocruz		Controle	
	N.	Número de casos de Covid-19, n (%)	N.	Número de casos de Covid-19, n (%)
População de análise primária				
Casos de Covid-19	5.807	30 (0,52)	5.829	101 (1,73)
Hospitalizações		0		5 (0,09)
Doenças graves		0		1 (0,02)

A avaliação dos dados para recomendação do regime de dosagem efetuada pelo Departamento de Saúde e Assistência Social do Reino Unido e pela Agência Reguladora de Medicamentos e Produtos de Saúde do Reino Unido (primeira autorização para utilização da Vacina AstraZeneca/Oxford) levou ainda em consideração o nível de proteção obtido após a aplicação da primeira dose desta vacina bem como a quantificação da imunogenicidade induzida pela dose de reforço.

Na avaliação da eficácia associada a primeira dose, foram incluídos participantes progressivamente retirados da análise, de acordo com o recebimento da segunda dose e/ou após o período de 12 semanas do recebimento da primeira dose. Nessa população, a eficácia da vacina 22 dias após a dose foi de 73,00% (IC 95%: 48,79; 85,76), com 12 casos de Covid-19 identificados na população que recebeu a vacina (7.998 voluntários). No caso da população que recebeu o placebo, foram identificados, nesta mesma condição, 44 casos em um número de 7.982 voluntários (o número total de voluntários desta análise foi de 15.980 nos dois grupos, vacinado e controle). Adicionalmente, não foram identificados, no grupo vacinado, o surgimento de casos graves da doença. Neste desfecho secundário, foi observado 100% de proteção (após 22 dias da primeira dose) em todas as manifestações clínicas severas da doença ou hospitalizações conforme o critério clínico da Organização Mundial da Saúde.

Análises exploratórias mostraram que o aumento da imunogenicidade foi associado a um intervalo de dose mais longo, sendo que a eficácia da vacina é demonstrada com maior confiabilidade para intervalos de dosagem de 8 a 12 semanas.

Tabela 2 – Resposta de anticorpo ligante à proteína S do Sars-CoV-2 com Vacina Vacina Covid-19 Fiocruz (SDSD)<sup>a</sup>

População	Basal	28 dias após a dose 1	28 dias após a dose 2
	GMT (IC 95%)	GMT (IC 95%)	GMT (IC 95%)
Geral	(N=882) 57,18 (52,8; 62,0)	(N=817) 8386,46 (7758,6; 9065,1)	(N=819) 29034,74 (27118,2; 31086,7)
Intervalo de Dose			
< 6 semanas	(N=481) 60,51 (54,1; 67,7)	(N=479) 8734,08 (7883,1; 9676,9)	(N=443) 22222,73 (20360,50; 24255,3)
6-8 semanas	(N=137) 58,02 (46,3; 72,6)	(N=99) 7295,54 (5857,4; 9086,7)	(N=116) 24363,10 (20088,5; 29547,3)
9-11 semanas	(N=110) 48,79 (39,6; 60,1)	(N=87) 7492,98 (5885,1; 9540,2)	(N=106) 34754,10 (30287,2; 39879,8)
≥ 12 semanas	(N=154) 52,98 (44,4; 63,2)	(N=152) 8618,17 (7195,4; 10322,3)	(N=154) 63181,59 (55180,1; 72343,4)

N = Número de indivíduos incluídos em cada grupo; GMT = Média geométrica do título; IC = Intervalo de confiança; S = Spike <sup>a</sup> Resposta imune avaliada usando um imunoensaio multiplex.

Estes achados mostram que o aumento das títulos de anticorpos contra a proteína Spike do Coronavírus foram induzidas significativamente 28 dias após a segunda dose, como já havia sido publicado nos estudos dos dados clínicos de fase I/II e II/III. A indução avaliada quando a dose de reforço foi efetuada no período de intervalo de um mês foi de 2,5 vezes em relação ao título avaliado após a primeira dose. No caso dos intervalos superiores, foram encontrados valores crescentes nos títulos de anticorpos induzidos de acordo com o aumento do número de semanas entre as duas doses. No caso de 12 semanas, o valor de incremento dos títulos associados a este reforço foi de 7,3 vezes em relação ao título avaliado após a primeira dose.

Nos estudos em andamento a eficácia associada aos sub grupos seguem o aumento da imunogenicidade observado nos diferentes subgrupos. No intervalo entre as doses de 8-11 semanas a eficácia foi de 72,85 % (IC 95% 46,45- 86,97), no caso do intervalo entre as doses igual ou superior a 11 semanas esta valor aferido de eficácia foi de 81,90 % (IC 95% 59,93-91,90) ([https://assets.publishing.service.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment\\_data/file/949772/UKPAR\\_COVID\\_19\\_Vaccine\\_AstraZeneca\\_05.01.2021.pdf](https://assets.publishing.service.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/949772/UKPAR_COVID_19_Vaccine_AstraZeneca_05.01.2021.pdf) )

Com base nestes dois desfechos do estudo de fases III, a recomendação encaminhada pelo Departamento de Saúde e Assistência Social do Reino Unido para a utilização da Vacina foi da vacinação com uma dose e o reforço com uma segunda dose com 12 semanas de intervalo entre as doses. Neste cenário, os dados do estudo clínico indicam uma eficácia alta de 73% durante os três primeiros meses para a proteção da infecção, com a redução em 100% das formas severas ou hospitalizações. Após este período, a dose de reforço deve ser ministrada para o incremento da resposta imunológica humoral. Este regime, além de potencializar a resposta a vacina, permite uma aceleração na cobertura populacional propiciada pelo espaçamento entre as doses. (<https://www.gov.uk/government/publications/regulatory-approval-of-covid-19-vaccine-astrazeneca>)

Ainda foram relatados nos estudos clínicos de fase II/III e fase III, altas taxas de soro conversão em idosos ( $\geq 65$  anos) após a primeira dose (97,8% [N=136, IC 95%: 93,7; 99,5]) e a segunda dose SD (100,0% [N=111, IC 95%: 96,7; NE]), em índices semelhantes aos observados nos adultos jovens.

Por fim, as respostas de célula T específicas para Spike, conforme medido por ensaio imunospot com ligação enzimática IFN- $\gamma$  (ELISpot) são induzidas após uma primeira dose da Vacina e não aumentaram adicionalmente após uma segunda dose em nenhum regime de intervalo entre a 1 dose e a dose de reforço.

#### Referências Bibliográficas

- 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. Lancet. 2020 Dec 8: S0140-6736(20)32661-1. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)32661-1
- Safety and immunogenicity of the ChAdOx1 nCoV-19 vaccine against SARS-CoV-2: a preliminary report of a phase 1/2, single-blind, randomised controlled trial. Lancet. 2020 Aug 5: 396(10249):467-478. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)31604-4
- Safety and immunogenicity of ChAdOx1 nCoV-19 vaccine administered in a prime-boost regimen in young and old adults (COV002): a single-blind, randomised, controlled, phase 2/3 trial. Lancet. 2021 Dec 19: 396(10267):1979-1993. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)32466-1

<https://www.gov.uk/government/publications/regulatory-approval-of-covid-19-vaccine-astrazeneca>