Ministério da Saúde
FIOCRUZ
Fundação Oswaldo Cruz

I OFICINA SOBRE A VACINA PARA COVID 19

ASPECTOS TÉCNICOS E O PROCESSO DE REGISTRO DA VACINA COVID-19

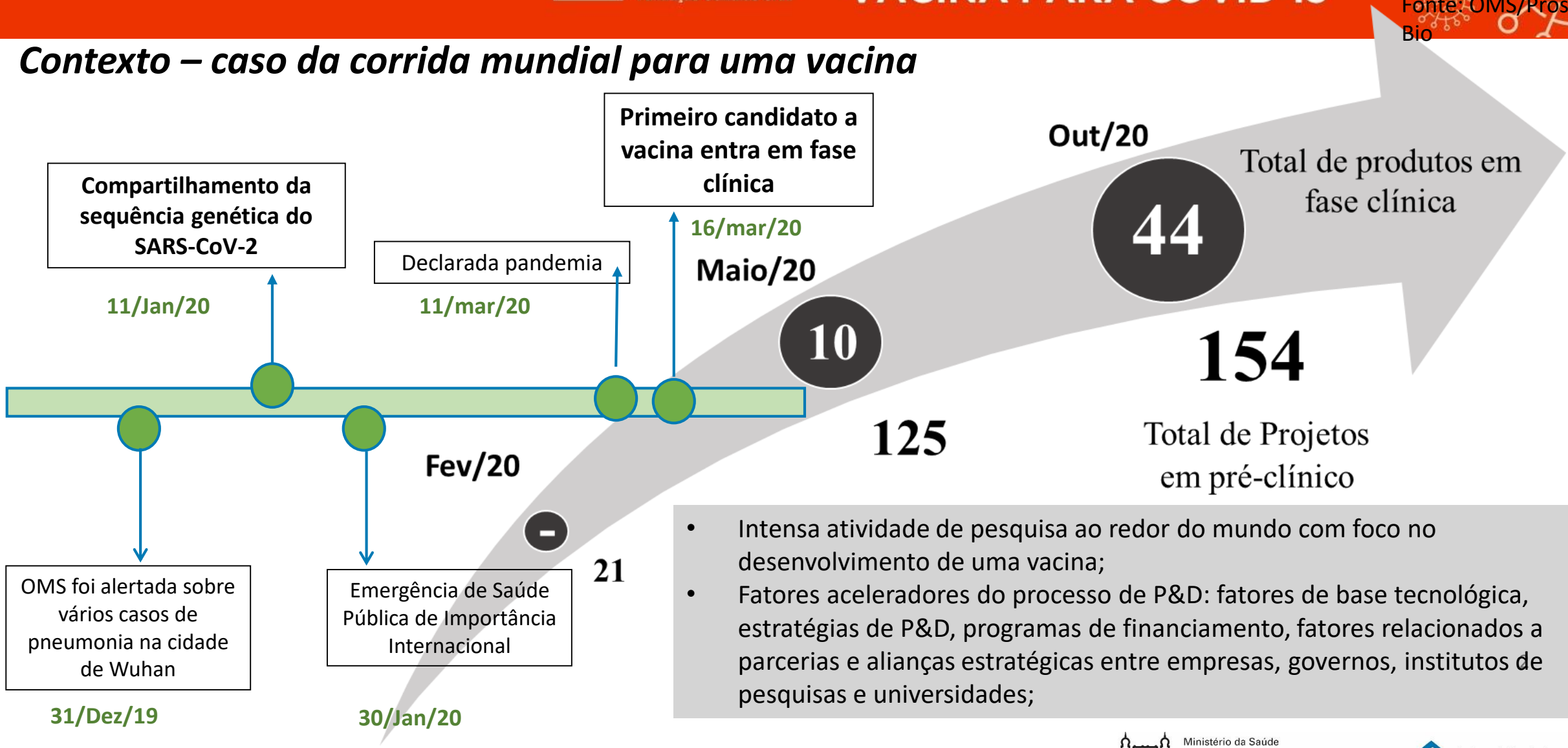
Rosane Cuber Guimarães
Vice-Diretora de Qualidade de Bio-Manguinhos – FIOCRUZ
Novembro 2020

Ministério da Saúde
FIOCRUZ
Fundação Oswaldo Cruz

Instituto de Tecnologia em Imunobiológicos
Bio-Manguinhos

Fonte: OMS/Prospecção Bio

Contexto – caso da corrida mundial para uma vacina



- Intensa atividade de pesquisa ao redor do mundo com foco no desenvolvimento de uma vacina;
- Fatores aceleradores do processo de P&D: fatores de base tecnológica, estratégias de P&D, programas de financiamento, fatores relacionados a parcerias e alianças estratégicas entre empresas, governos, institutos de pesquisas e universidades;

Oportunidades de parcerias em vacinas contra COVID-19 – prospecção

Fonte: Divisão de Marketing e Novos Negócios/Bio-Manguinhos

Foco: busca de parcerias a curto prazo – TT de candidatas mais avançadas / promover acesso rápido da população a vacina contra COVID-19

- Dinamismo e rapidez no processo de desenvolvimento de novas vacinas – rápida tomada de decisão

- Cerca de 23 empresas contactadas
- > 50 reuniões com empresas e MS
- 8 Acordos de confidencialidade assinados

RESULTADOS:

Acordo da encomenda tecnológica:

- ✓ **Escalonamento de 100,4 milhões de doses**
- ✓ **Transferência de tecnologia de produção da IFA**
- ○ Iniciativas internas de desenvolvimento
- ○ Projetos de co-DT

COVID-19 I PREVENÇÃO

Levantamento dos projetos de desenvolvimento de **vacinas contra o SARS-CoV-2**, em diferentes etapas

Estabelecimento de discussões com os **principais desenvolvedores mundiais** / projetos mais avançados e aderentes às competências institucionais

Negociações com a **AstraZeneca** para **incorporação da tecnologia da vacina** desenvolvida pela Universidade de Oxford. **Encomenda tecnológica do Governo Brasileiro junto ao Governo Britânico.**

Vacina de vírus não replicante (adenovírus de chimpanzé): plataforma **inovadora**, testada para ebola e MERS, **fase: III** / estudos clínicos (**50.000 participantes** no mundo, sendo 10.000 participantes no Brasil – SP, RJ e BA, inicialmente). ChAdOx1 nCoV-19 (Vacina AZD1222) **testada em diferentes espécies animais** (camundongos, macacos rhesus, porcos e furões geraram **resposta células predominantemente Th1, anticorpos neutralizantes** e proteção robusta com 2 doses da vacina.

PARCERIAS PARA VACINAS

Avaliação de tecnologias para rápida incorporação de uma vacina pelo SUS

Ministério da Saúde
FIOCRUZ
Fundação Oswaldo Cruz

Instituto de Tecnologia em Imunobiológicos
Bio-Manguinhos

UNIVERSITY OF OXFORD

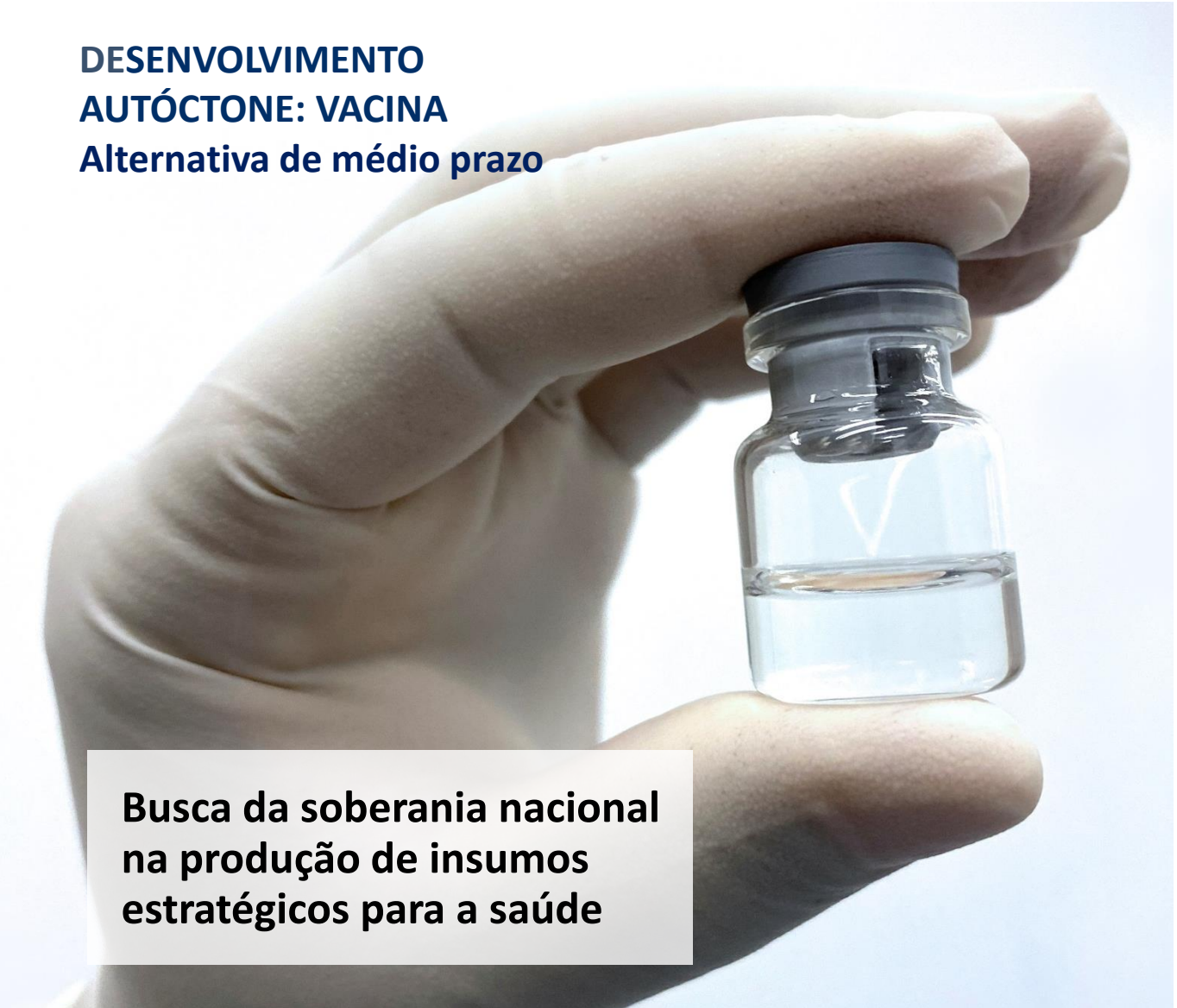
Adenovírus representam uma plataforma tecnológica bem estudada

THE GAMALEYA NATIONAL CENTER
OF EPIDEMIOLOGY AND MICROBIOLOGY

- Mais de 350 estudos científicos foram feitos e publicados em várias fontes ao redor do mundo sobre o desenvolvimento e segurança de vetores de adenovírus.
- Mais de 20 mil pessoas em todo o mundo participaram de ensaios clínicos de medicamentos que usam vetores de adenovírus
- **ChAdOx1 MERS** vacina desenvolvida da Universidade de Oxford para MERS testada em fase I em 2018 com bons resultados de segurança e imunogenicidade.
- **GamVac-Combi** – Vacina desenvolvida pelo Instituto Gamaleya contra MERS CoV. Fase1/2 em andamento.
- **Ad-p53 Gendicine** medicamento desenvolvido pela Shenzhen SiBiono GeneTech, foi aprovado pela China Food and Drug Administration (CFDA) em outubro de 2003 para o tratamento de carcinoma de células escamosas de cabeça e já foi administrado em mais de 30.000 pacientes.
- **Ad5-EBOV** vacina desenvolvida pela CanSinoBio contra Ebola recebeu a aprovação do NDA na China em outubro de 2017.
- **Ad26.ZEBOV** vacina da Janssen contra o Ebola aprovada pela Comissão Europeia em julho de 2020 e foi implementada na República Democrática do Congo (RDC) e em Ruanda. Atualmente já existem 50 mil pessoas vacinadas.

I OFICINA SOBRE A VACINA PARA COVID 19

DESENVOLVIMENTO AUTÓCTONE: VACINA
Alternativa de médio prazo



Busca da soberania nacional na produção de insumos estratégicos para a saúde

COVID-19 I PREVENÇÃO

Vacina Sintética
- Baseada em peptídeos antigênicos da proteína S e N tanto para resposta de células B e T
- Identificação dos peptídeos em modelo computacional (*in silico*)
- Acoplagem dos peptídeos em nanopartículas

Vacina de Subunidade
- Baseada nas proteínas S e N
- Proteínas expressas em E.coli e células de mamífero
- Formulação com adjuvante

Fase - estudos pré-clínicos:
- Elaboração de formulações vacinais e determinação de dose
- Obtenção dos primeiros resultados relacionados à imunogenicidade e toxicidade

COVID-19 I PREVENÇÃO

Vacina Sintética

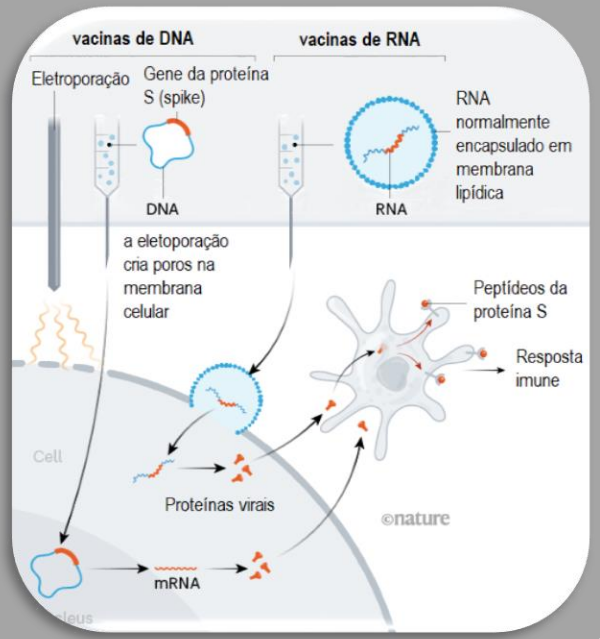
- Parceria com Emergex e Universidade de Oxford
- Única vacina baseada exclusivamente em resposta imune celular (células T)
- Evita possíveis problemas de “antibody enhancement”
- Baseada em peptídeos sintéticos, identificados experimentalmente acoplados em nanopartícula de ouro
- Fase: estudos pré-clínicos

Vacina Proteica Recombinante

- Parceria com CDTS/Fiocruz
- Receptáculo Proteico apresentando epitopos/peptídeos
- Tecnologia patenteada pela FIOCRUZ
- Epitopos/Peptídeos antigênicos previstos *in silico*
- Receptáculo Proteico com os peptídeos antigénicos expresso e purificado
- Fase: estudos pré-clínicos

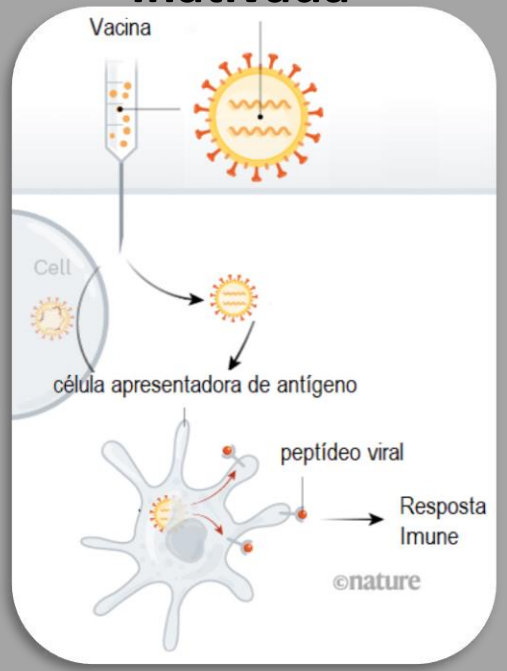
Tecnologias e principais instituições em **fase clínica**

Ácido Nucléico



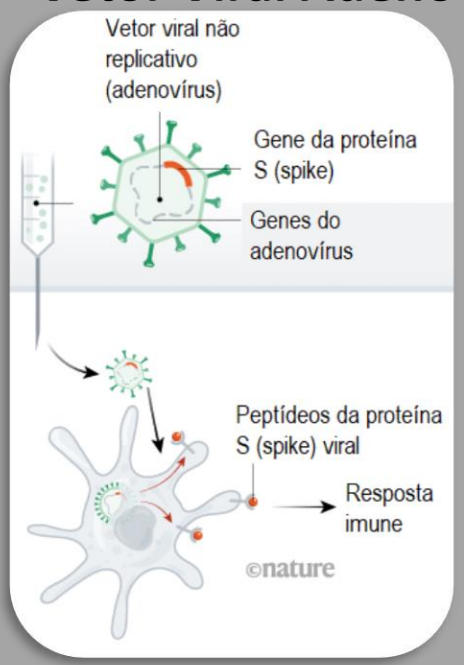
- **Moderna**
- **BioNTech/Pfizer**
- CureVac
- Inovio (DNA)
- Osaka/Takara Bio (DNA)
- Cadila (DNA)
- Genexine (DNA)
- Arcuturus
- Imperial College
- PLA/Academy of Military Scien of the China

Inativada



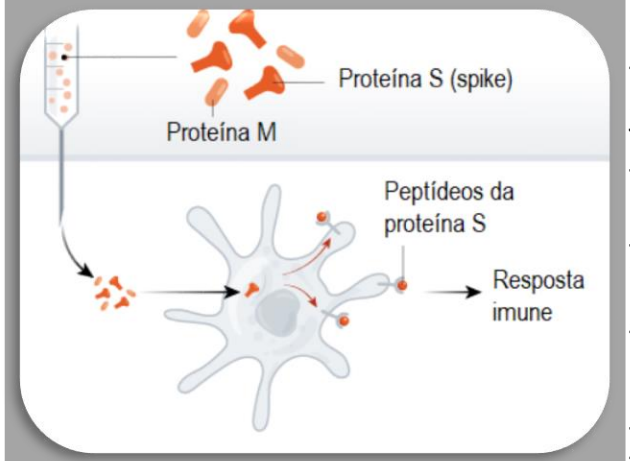
- **Sinovac Biotech**
- **Sinopharm (2)**
- Bharat Biotech

Vetor Viral Adeno



- **Oxford/AstraZeneca**
- **CanSino**
- **Gamaleya**
- **Janssen**
- ReiThera/LEUKOCARE/U nivercells
- Vaxart

Subunidade/VLP



- **Novavax**
- Anhui Zhifei Longcom
- Kentucky Bioprocess
- Sanofi/GSK
- Clover
- Vaxine
- UNIQUEST
- Medigen/Dynavax
- Finlay Cuba
- COVAXX
- Medicago (VLP)

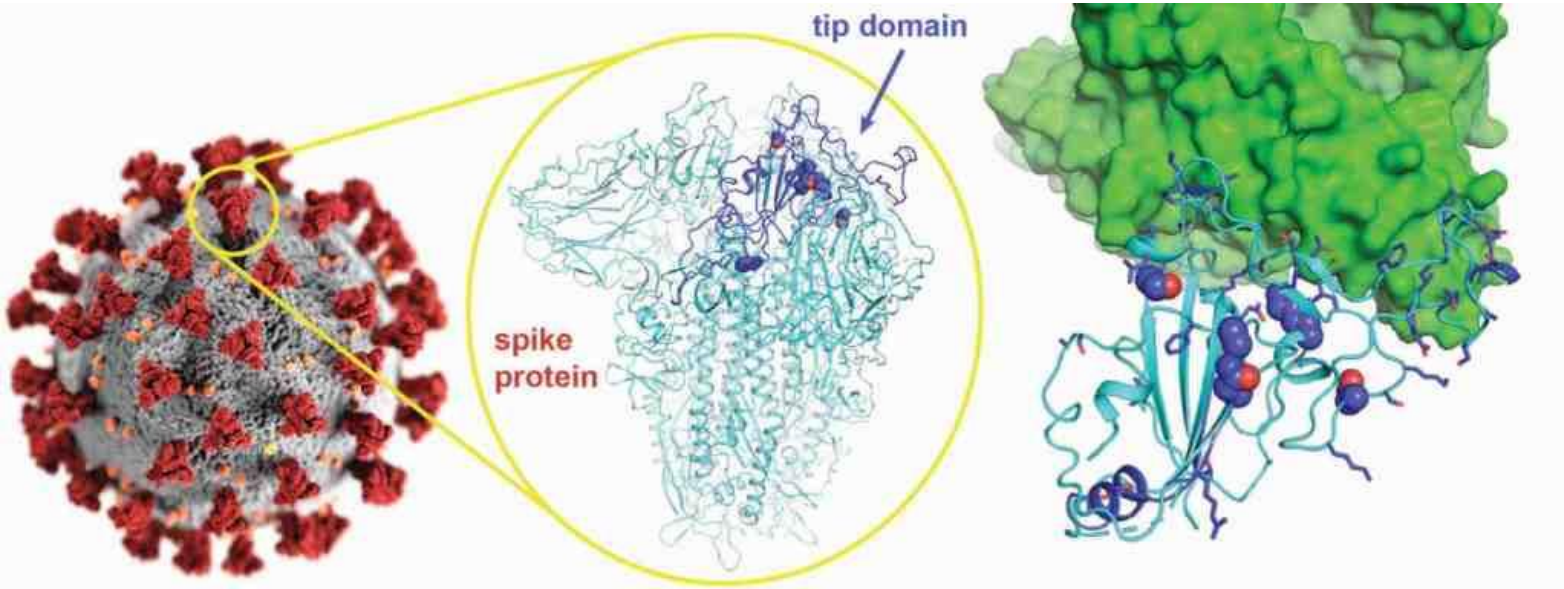
Fonte: GT-Prospeção de BM a partir de dados extraídos da base AdisInsight, Relatório da OMS, Covid-Tracker, EvaluatePharma, press relaeases, contatos institucionais (17/082020)

Vetores de Adenovírus derivados de chimpanzés

- Adenovírus são vetores potentes para terapia gênica e vacinas
- Menos neutralizados pelo soro humano
- Replicação incompetentes
- Fácil produção em larga escala
- Crescimento eficiente em linhagens celulares aprovadas por Agências Regulatórias
- Perfil de segurança aceitável com alta imunogenicidade observada em estudos de Fase I e II para outros alvos (ex.: vacina MERS)
- Induz resposta imune celular vigorosa (indução de resposta T $CD8^{+}$)

Fonte: Colloca et al. Science Translational Medicine, 2012

Alvo da Vacina – Proteína Spike



Organisation of the COVID-19 virus particle

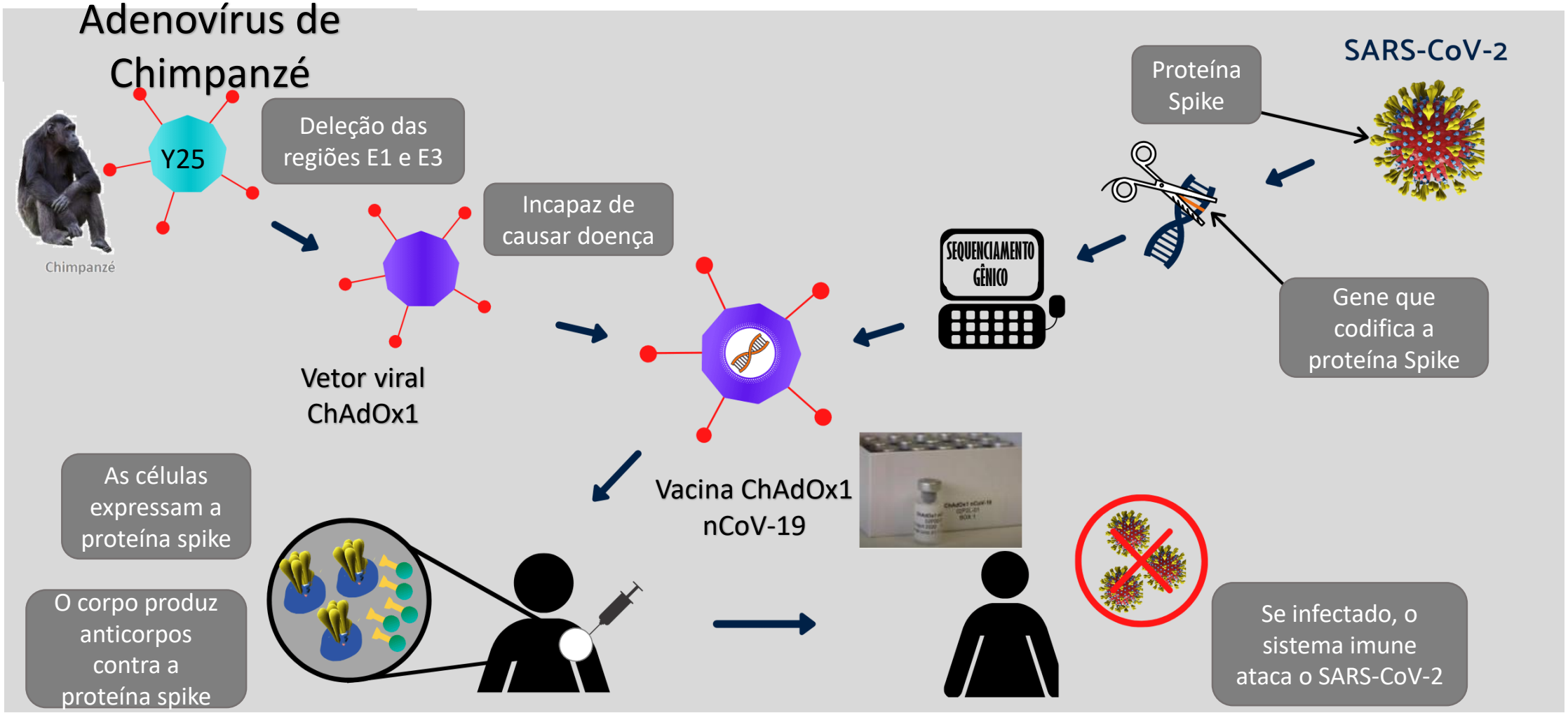
Atomic structure showing a modelled COVID-19 spike protein

COVID-19 spike tip domain (blue) engaged with the human receptor ACE2 (green)

Source: CDC Public Health Image Library

Source: Dr Yorgo Modis, University of Cambridge. Free to publish and reuse.

Structure of SARS-CoV-2 and the spike protein, which engages the human receptor ACE2



https://sciencebusiness.technewslit.com/?p=38984

Mecanismo de Indução da Resposta Imune

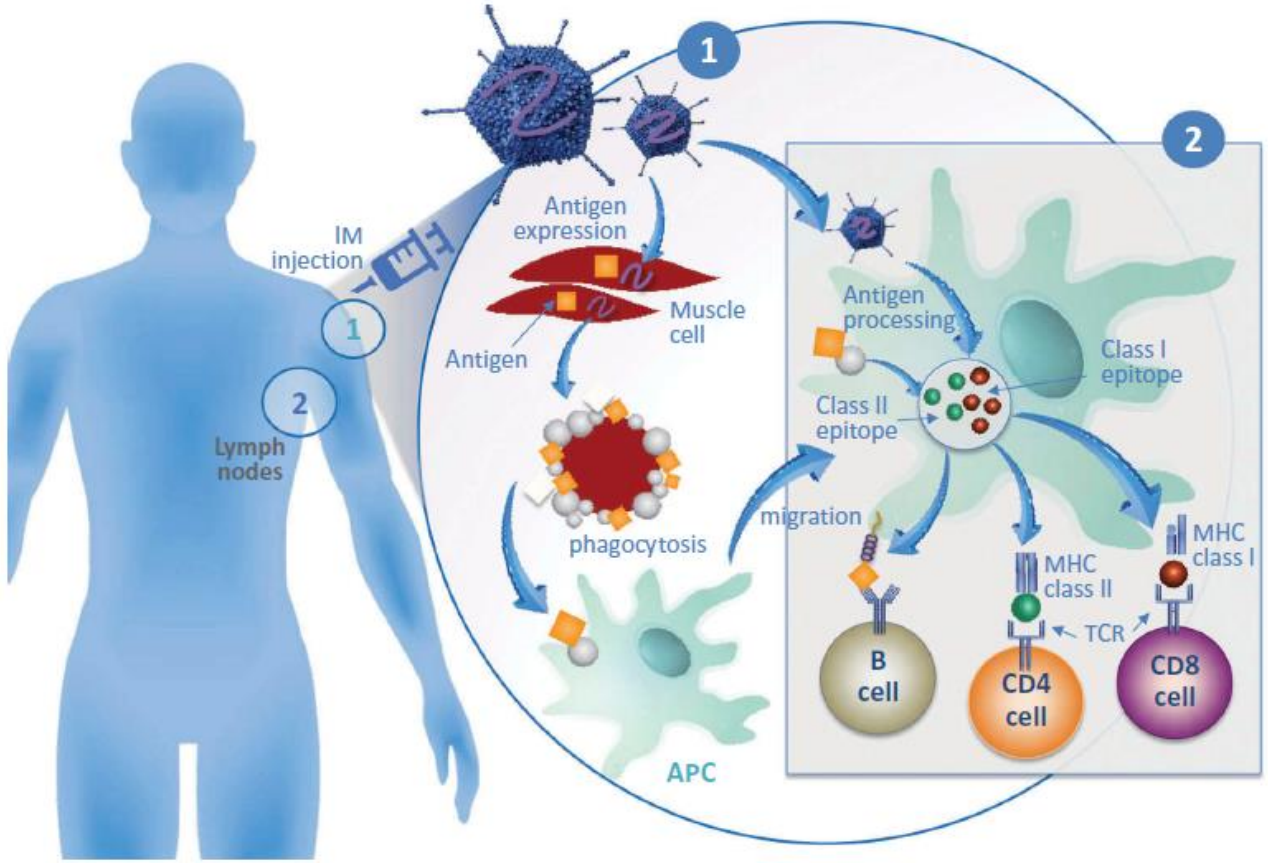


Figure 1. Mechanism of induction of transgene-specific adaptive responses by replication incompetent viral vectored vaccines. Intramuscular administration of a viral-vectored vaccine results in infection of the muscle cells, followed by the expression of the transgene. Innate immune responses are triggered by the interaction of viral nucleic acids and pathogen recognition receptors. The expressed antigens undergo proteosomal degradation and presentation to CD8 + T-cells on MHC class I molecules or may be secreted and taken up by professional antigen presenting cells (APC). APC may also be directly infected and then activated by the viral vector or may uptake vaccine antigens trough phagocytosis of apoptotic cells or necrotic bodies. APC Antigen loaded or infected APCs migrate to proximal draining lymph nodes where they prime CD8+, CD4 + T-cells and B cells. Reprinted from Current Opinion in Immunology, Vol 35, Yan Zhou, Nancy J Sullivan, Immunology and evolvement of the adenovirus prime, MVA boost Ebola virus vaccine, 131–136, 2015, with permission from Elsevier.

Vitelli et al. Expert Review Of Vaccines, 2017 VOL. 16, NO. 12, 1241–1252

Vacinas em Estudos Clínicos

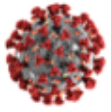
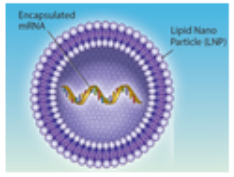
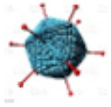
Mundo: ~44 candidatos

~100 estudos clínicos em andamento (374.972 voluntários)

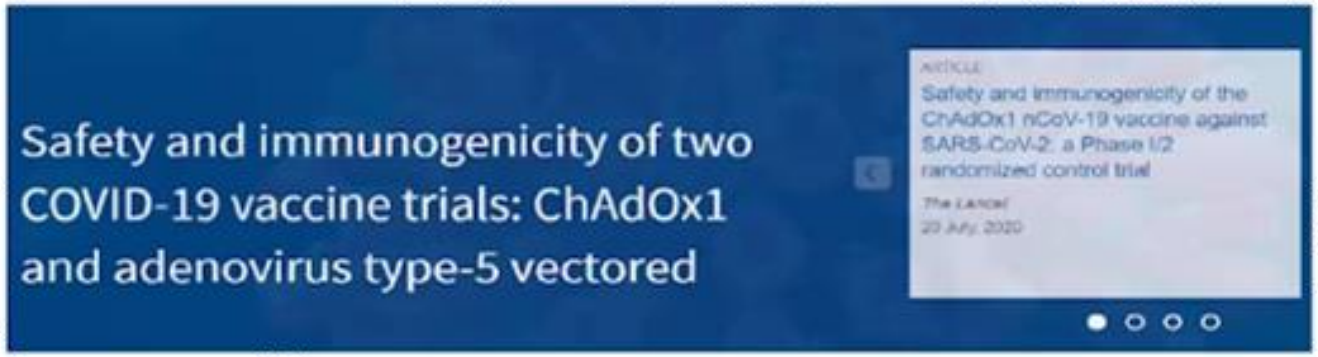
17 estudos de fase 3 (288.790 voluntários)

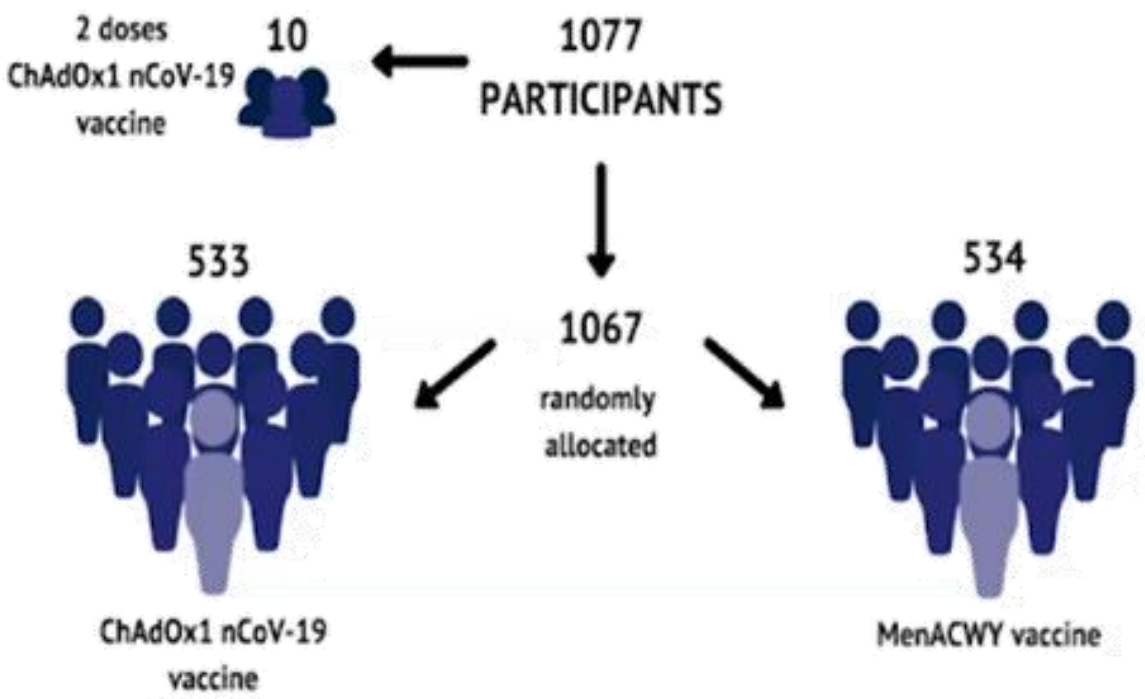
https://www.covid-trials.org/

Cenário Brasil

Vacina	Desenvolvedor	Plataforma	Estudos clínicos no Brasil	Produtor/ Fornecedor Nacional	Doses negociadas para 2021
ChAdOx1 nCoV-19 (Vacina AZD1222)	AstraZeneca	Adenovírus de chimpanzé 2 doses	UNIFESP Fundação Lemann INSTITUTO D'OR PESQUISA E ENSINO 10 mil voluntários >18 anos	Ministério da Saúde FIOCRUZ Fundação Oswaldo Cruz Bio-Manguinhos	100,4 milhões
CoronaVac	sinovac®	 Vírus inteiro inativado 2 doses	INSTITUTO BUTANTAN 13 mil voluntários > 18 anos	INSTITUTO BUTANTAN	100 milhões
BNT162	BIONTECH Pfizer	 3 LNP-mRNAs 2 doses	BIONTECH Pfizer 3,1 mil voluntários >16 anos	-	-
Ad26.COV2.S	Janssen Johnson&Johnson	Ad26 1 dose	Janssen Johnson&Johnson 7,56 mil voluntários > 18 anos	-	-
Sputnik-V	THE GAMALEYA NATIONAL CENTER OF EPIDEMIOLOGY AND MICROBIOLOGY	 Ad5 e Ad26 Prime and boost	TECPAR INSTITUTO DE TECNOLOGIA DO PARANÁ 10 mil voluntários A definir	TECPAR INSTITUTO DE TECNOLOGIA DO PARANÁ Bahiafarma	50 milhões de dose/ano. Fornecimento 50 milhões doses

THE LANCET



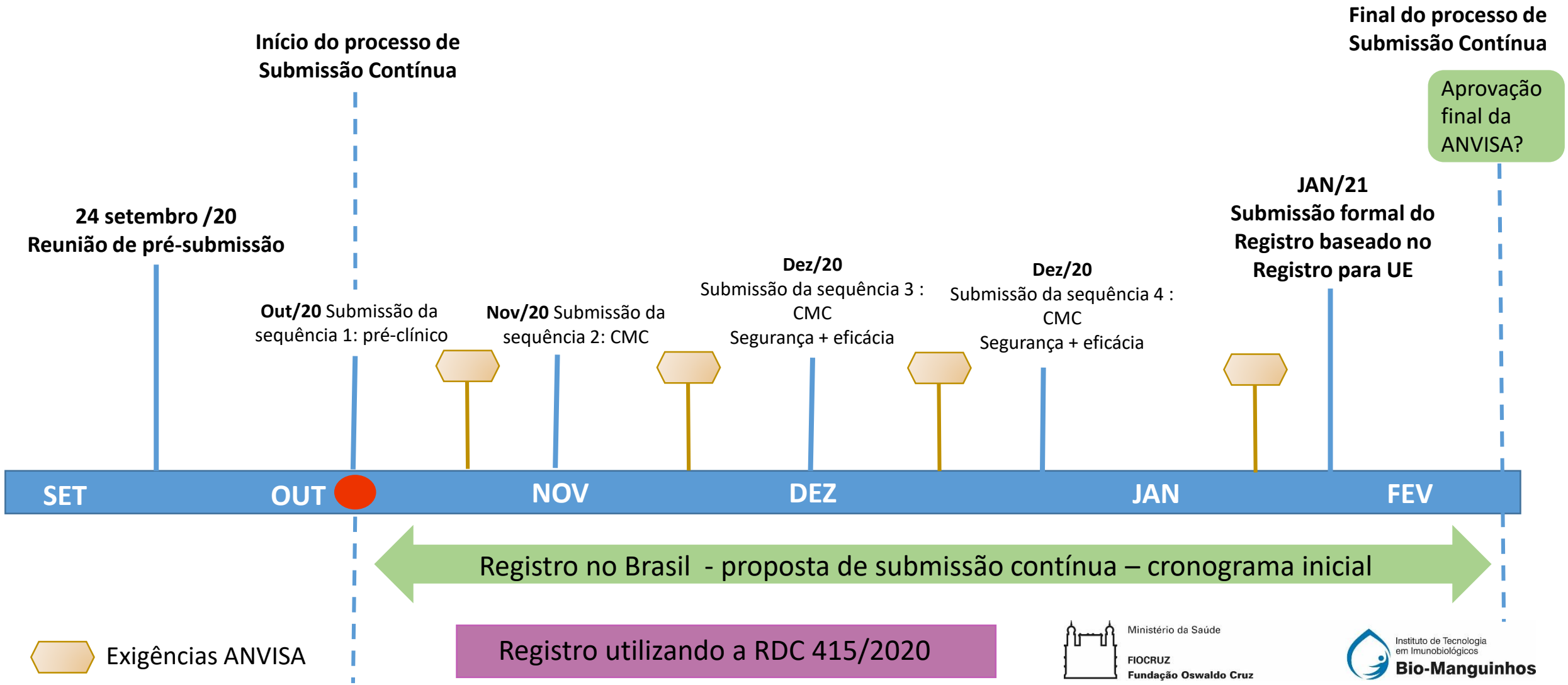


28 dias após uma única vacinação, 100 % voluntários com resposta celular ativada; 91% do voluntários com anticorpos séricos que poderiam neutralizar o vírus (37% tinham anticorpo sérico que poderiam neutralizar o vírus em um ensaio muito mais rigoroso).

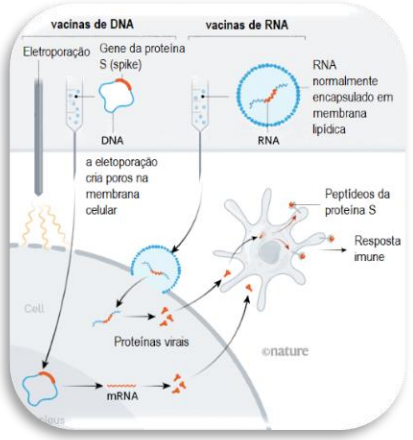
Nos participantes que receberam uma segunda dose da vacina, 100% dos voluntários demonstraram possuir anticorpo sérico capaz de neutralizar o vírus usando o teste mais rigoroso.

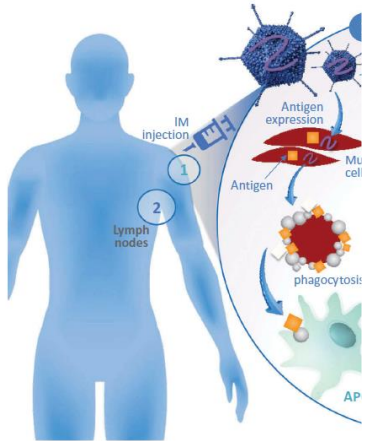
Estes dados indicam que um regime de 2 doses pode ser superior a um regime de vacina única, mas ainda é possível que o nível de anticorpos neutralizantes em adição a resposta celular induzida sejam suficientes, estes resultados de eficácia são esperados nesta fase III iniciada em Junho com mais de 50 mil voluntários.

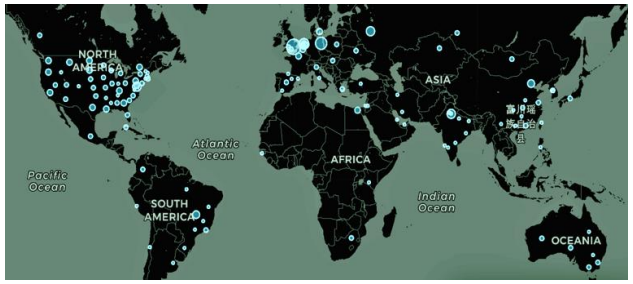
Proposta de Submissão Contínua - NOTA TÉCNICA Nº 78/2020/SEI/GPBIO/GGMED/DIRE2/ANVISA

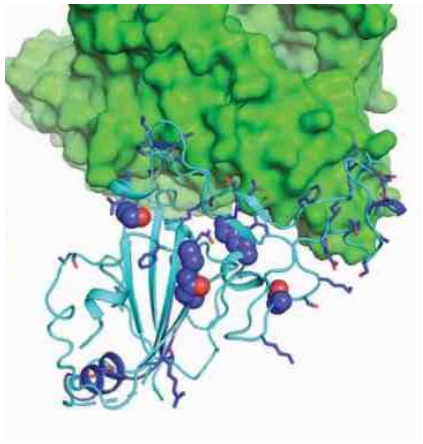


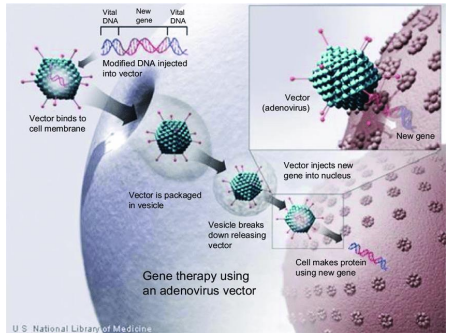
I OFICINA SOBRE A VACINA PARA COVID 19











FIOCRUZ 120 ANOS PATRIMÔNIO DA SOCIEDADE BRASILEIRA

OBRIGADA!

Rosane Cuber Guimarães
rosane@bio.fiocruz.br

Ministério da Saúde
FIOCRUZ
Fundação Oswaldo Cruz

Instituto de Tecnologia em Imunobiológicos
Bio-Manguinhos