



PARECER Nº 3/2021/SEI/GIMED/GGFIS/DIRE4/ANVISA

Processo nº 25351.900503/2021-61

Interessados: Fundação Oswaldo Cruz (Fiocruz)

Assunto: Solicitação de autorização temporária, em caráter experimental, de vacinas Covid-19

PARECER TÉCNICO PÚBLICO - USO EMERGENCIAL - FIOCRUZ

Vacina COVID-19 (vetor adenovírus recombinante de chimpanzé, deficiente para replicação, para expressão da glicoproteína Spike (S) do vírus SARS-CoV-2)

1. Relatório

Este **parecer público** descreve a análise da GGFIS quanto à solicitação de uso emergencial protocolada pela Fundação Oswaldo Cruz (Fiocruz) em 08/01/2021 (expediente 0095546/21-9), com relação à adequabilidade dos seguintes itens do guia 42/2020:

VI - Informações sobre qualidade e tecnologia farmacêutica, para substância ativa e produto terminado, incluindo pelo menos:

(...)

d) Descrição do processo de fabricação identificando parâmetros críticos de processo, atributos críticos de qualidade e testes dos controles em processo;

(...)

j) Descrição dos processos de esterilização e filtração estéril, bem como estudos de validação; e

(...)

XIV - Lista contendo todos os locais onde a vacina está ou será fabricada, e as seguintes documentações relacionadas às Boas Práticas de Fabricação (BPF) do(s) local(is) de fabricação:

a) Arquivo Mestre de Planta (AMP) ou Site Master File (SMP);

b) Relatório de inspeção emitido por autoridade participante do PIC/S;

c) Validação de processo;

d) Gerenciamento de risco com relação à contaminação cruzada decorrente da inclusão do produto na linha

2. Análise

2.1. Descrição do processo de fabricação identificando parâmetros críticos de processo, atributos críticos de qualidade e testes dos controles em processo.

Foram analisados os documentos apresentados descrevendo o processo de fabricação, os parâmetros operacionais e os controles em processo, a partir do insumo farmacêutico ativo (IFA ou DS - *drug substance*) ChAdOx1 nCoV-19 na fabricante Serum Institute of India Pvt. Ltd. (abreviada como SIPL), localizada em 212/2, Hadapsar, Pune -411028, Índia. Foi analisado o processo fabril no prédio aplicável aos lotes destinados ao Brasil, junto com seus parâmetros operacionais e os testes de controle em processo. Parâmetros críticos de processo e parâmetros de processo chave (KPP) foram identificados. Foi verificada a descrição das etapas críticas, e que a estratégia de controle do granel ChAdOx1 nCoV-19 é

baseada em uma série de controles, derivadas do conhecimento do produto e do processo que garantem o desempenho do processo e a qualidade do produto. A estratégia de controle inclui, mas não se limita a:

- Controle dos atributos de materiais, incluindo matérias-primas e componentes críticos;
- Controle do projeto (design) do processo de fabricação;
- Controles em processo;
- Parâmetros de processo;
- Requerimentos do IFA.

A estratégia de controle foi definida para garantir que o IFA de qualidade requerida seja produzido consistentemente. A estratégia foi projetada pelo conhecimento das fontes de variabilidade e seu impacto no processo de fabricação, intermediários, qualidade do IFA e faixas para os parâmetros de processo.

Um programa de amostragem durante o processo foi desenvolvido para monitorar a consistência e a qualidade do IFA, bem como as variáveis das etapas críticas do processo. Os testes de controle em processo e especificação dos intermediários estão devidamente definidos.

Outros documentos apresentados detalhavam os parâmetros de processo, controles em processo e especificação de intermediários. Após solicitação de esclarecimento, foi apresentada análise de risco relacionada ao processo de fabricação da vacina, onde ficam claros os parâmetros críticos de processo e os atributos críticos de qualidade, que estão de acordo com os parâmetros críticos de processo descritos nos protocolos de validação de processo.

2.2. Descrição dos processos de esterilização e filtração estéril, bem como estudos de validação.

No processo produtivo da vacina é realizada a etapa de filtração esterilizante no produto formulado. Foram apresentados os protocolos dos estudos de validação da filtração esterilizante do produto formulado cujas abordagens propostas foram consideradas satisfatórias. Adicionalmente, foi apresentada validação da filtração com o mesmo filtro e fluido similar ao produto formulado com resultados satisfatórios. Complementarmente, a fabricante avaliou o processo de filtração e concluiu que os riscos de falha nessa etapa produtiva são aceitáveis considerando os controles atualmente implementados. Os filtros são submetidos a testes de integridade e há dados de validação conduzida pelo fabricante do filtro em condições padrão.

Considerando o exposto, o sistema de filtração parece ser adequado para a vacina Covid-19.

2.3. Lista contendo todos os locais onde a vacina está ou será fabricada.

Foram informados os prédios e locais onde a vacina está sendo ou será fabricada no SIPL. A análise referente aos itens VI-d e XIV se ateve ao processo referente a esses prédios.

2.3.1. Arquivo Mestre da Planta (AMP) ou *Site Master File* (SMF).

Foi enviado por e-mail em 09/01/2021 o *Site Master File*, bem como anexos contendo os *layouts*, fluxos de materiais, fluxos de pessoal, diferenciais de pressão, unidades de tratamento de ar (HVAC) e classificações das áreas utilizadas na produção da vacina Covid-19 Covishield® (ChAdOx1 nCoV-19). Segundo os *layouts* apresentados, a classificação das áreas é adequada às atividades nelas realizadas.

A cascata de pressão e os fluxos de pessoal e materiais estão desenhados de forma a minimizar a contaminação. A entrada de materiais e pessoal estão desenhadas conforme os graus de limpeza requeridos. Os *layouts* e fluxos apresentados para a área de produção do IFA estão de acordo com as BPF para produção do granel de IFA.

2.3.2. Relatório de inspeção emitido por autoridade participante do PIC/S.

Foi apresentado relatório emitido pela autoridade Indiana (não participante do PIC/S), referente à inspeção realizada de 13 a 14 de agosto de 2020, específico para as áreas de fabricação da vacina Covid-19 Covishield® (ChAdOx1 nCoV-19). Também foi apresentado relatório de inspeção público do programa de pré-qualificação da OMS (WHO PIR), realizada de 15 a 19/07/2019, tendo como escopo as vacinas pneumocócica conjugada e a MMR (tríplice viral - sarampo, caxumba e rubéola).

Embora não tenha sido apresentado relatório de inspeção de autoridade participante PIC/S, o Serum Institute of India Pvt. Ltd. (SIPL) foi inspecionado pela Anvisa de 20 a 29 de janeiro de 2020, tendo como escopo as vacinas BCG, MMR, rotavírus, raiva, DT, DTP e vacina pentavalente (DTP, Hib e Hepatite B). Apesar da Anvisa ainda não ser autoridade PIC/S naquele momento, a inspeção já foi realizada com base na RDC 301/2019 e respectivas Instruções Normativas, as quais internalizaram as diretrizes de BPF do PIC/S no Brasil.

Os prédios em que foram fabricadas as doses solicitadas nesse pedido de uso emergencial foram escopo da inspeção realizada pela Anvisa. No entanto, as áreas/salas específicas onde as doses foram fabricadas não foram cobertas, por não estarem no escopo na ocasião. Após análise do plano de ação apresentado pela empresa, a equipe inspetora concluiu em 14/04/2020 que as correções e ações corretivas propostas eram satisfatórias e a certificação de BPF poderia ser emitida. O CBPF foi emitido em 04/05/2020 (Resoluções RE nº 1.324, de 29 de abril de 2020 e RE nº 1.330, de 29 de abril de 2020).

Foram solicitados, pelo Ofício nº 0131513217 de 11/01/2021, outros documentos relativos a qualificação e lista de equipamentos, os quais foram apresentados posteriormente.

2.3.3. Validação de processo.

Foram revisados os documentos relacionados à validação do processo de fabricação do IFA da vacina Covid-19 Covishield (ChAdOx1 nCoV-19), concluindo que o processo de fabricação do IFA é consistente, reprodutível, controlado e capaz de fornecer um produto final que cumpre todas as especificações analíticas e atributos de qualidade e, desta forma, é considerado validado.

Como parte da avaliação da validação de processo, foi solicitado apresentar estudo de caracterização das células no limite da idade celular *in vitro*, conforme requerido no guia ICH Q5D, para comprovar a estabilidade do substrato celular. Foi informado que os testes estavam em andamento. Foi então solicitada uma análise de risco com relação à utilização emergencial das doses antes mesmo da conclusão do estudo de caracterização das células ao final da produção, a qual foi apresentada e considerada aceitável.

A IN 47/2019 (Dispõe sobre as Boas Práticas de Fabricação complementares às atividades de qualificação e validação) estabelece que, em circunstâncias excepcionais, em que há uma forte relação de benefício-risco em prol do paciente, pode ser aceitável a não conclusão do programa de validação de processo antes do início da produção de rotina, podendo a validação concorrente vir a ser utilizada. A IN 47/2019 ressalta ainda que, quando uma abordagem de validação concorrente tiver sido adotada, dados suficientes para apoiar a conclusão de que qualquer lote de produto é uniforme e atende aos critérios de aceitação definidos devem estar disponíveis. Os resultados e conclusões devem ser formalmente documentados e disponibilizados à pessoa delegada pelo Sistema de Gestão da Qualidade Farmacêutica antes da liberação do lote.

Foi também apresentada a validação de processo fabril para a vacina terminada. Cada etapa foi analisada segundo seus parâmetros críticos de processo. Os documentos indicam corretos níveis de limpeza para as diversas atividades.

Foram apresentados os relatórios resumidos sobre o estudo de simulação do processo asséptico, nos quais não foram evidenciadas unidades contaminadas e os dados foram satisfatórios para o monitoramento ambiental, partículas não-viáveis e parâmetros do isolador.

2.3.4. Gerenciamento de risco com relação à contaminação cruzada decorrente da inclusão do produto da linha.

De acordo com a análise de risco para o IFA, os controles adotados reduziram o risco de contaminação cruzada para baixo ou negligenciável. Foi apresentado o protocolo de mudança de produto, segundo o qual a área será dedicada à fabricação da vacina ChAdOx1 nCov-19. Foram apresentados também os documentos relativos à validação de limpeza para os equipamentos reutilizáveis da área em questão. Os resultados foram satisfatórios.

Com relação à vacina terminada (DP), foram apresentados documentos semelhantes aos descritos acima apresentados para o insumo ativo. A análise de risco relatou os diversos controles como disponibilização de documentos atualizados, treinamentos dos colaboradores, qualificações dos equipamentos e validação das diversas atividades fabris. A validação de limpeza foi conduzida de forma adequada e os resultados foram satisfatórios.

3. Conclusão

Considerando que o sistema da qualidade, as abordagens utilizadas pela SIIPL para qualificação de utilidades, equipamentos, validação de processo, validação de processos assépticos e monitoramento ambiental foram consideradas adequadas com relação às BPF durante inspeção realizada pela Anvisa em janeiro de 2020, bem como a documentação adicional apresentada pelo SIIPL para fabricação da vacina Covid-19 Covishield® (ChAdOx1 nCoV-19) em suas instalações, é parecer da GGFIS que as informações sugerem um cumprimento aceitável das Boas Práticas de Fabricação para justificar o uso emergencial da vacina, no atual cenário pandêmico e de calamidade em saúde pública, conforme solicitado no expediente 0095546/21-9.

À consideração superior.



Documento assinado eletronicamente por **Rodrigo Martins Bretas, Especialista em Regulação e Vigilância Sanitária**, em 16/01/2021, às 10:13, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 6º, § 1º, do Decreto nº 8.539, de 8 de outubro de 2015

http://www.planalto.gov.br/ccivil_03/_Ato2015-2018/2015/Decreto/D8539.htm.



Documento assinado eletronicamente por **Leticia Oyamada Sizukusa, Especialista em Regulação e Vigilância Sanitária**, em 16/01/2021, às 10:14, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 6º, § 1º, do Decreto nº 8.539, de 8 de outubro de 2015

http://www.planalto.gov.br/ccivil_03/_Ato2015-2018/2015/Decreto/D8539.htm.



Documento assinado eletronicamente por **Alessandra Paixao Dias, Gerente-Geral de Inspeção e Fiscalização Sanitária Substituto(a)**, em 16/01/2021, às 10:14, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 6º, § 1º, do Decreto nº 8.539, de 8 de outubro de 2015

http://www.planalto.gov.br/ccivil_03/_Ato2015-2018/2015/Decreto/D8539.htm.



Documento assinado eletronicamente por **Thaila Coradassi de Almeida, Coordenador(a) de Inspeção e Fiscalização Sanitária de Insumos Farmacêuticos Substituto(a)**, em 16/01/2021, às 10:17, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 6º, § 1º, do Decreto nº 8.539, de 8 de outubro de 2015

http://www.planalto.gov.br/ccivil_03/_Ato2015-2018/2015/Decreto/D8539.htm.



Documento assinado eletronicamente por **Andrea Renata Cornelio Geyer, Gerente de Inspeção e Fiscalização Sanitária de Medicamentos e Insumos Farmacêuticos**, em 16/01/2021, às 10:40, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 6º, § 1º, do Decreto nº 8.539, de 8 de outubro de 2015

http://www.planalto.gov.br/ccivil_03/_Ato2015-2018/2015/Decreto/D8539.htm.

A autenticidade deste documento pode ser conferida no site <https://sei.anvisa.gov.br/autenticidade>, informando o código verificador **1299083** e o código CRC **0E1F06BE**.



Referência: Processo nº 25351.900503/2021-61

SEI nº 1299083