

VOTO Nº 141/2021/SEI/DIRE2/ANVISA

Processo nº 25351.905522/2021-83

Expediente nº 3062717/21-1

Solicitação do Instituto Butantan para inclusão de nova apresentação da vacina adsorvida covid-19 (inativada): 1200 SU/ML SUS INJ IM CT 40 FA TRANS X 1 ML, contendo duas doses por frasco.

Área responsável: Gerência Geral de Medicamentos e Produtos Biológicos -GGMED
Gerência-Geral de Monitoramento de Produtos Sujeitos à Vigilância Sanitária
-GGMON

Relator: Meiruze Sousa Freitas

1. Relatório

Refiro-me ao aditamento realizado pelo Instituto Butantan (IB), ao processo inicial Datavisa nº 25351.821027/2021-12 expediente nº 2810979/21-1, referente à autorização temporária de uso emergencial, em caráter experimental, da vacina Coronavac, aprovada pela Diretoria Colegiada em reuniões extraordinárias públicas, ocorridas em 17 e 22 de janeiro de 2021.

Em 22 de fevereiro de 2021, por meio do expediente nº 0712817/21-7, foram protocolados pelo Instituto Butantan o Ofício ARe. nº 095/2021 e o Ofício GQ. nº 002/2021, com a solicitação de alteração do volume de envase de 6,2 para 5,7 mL para a vacina adsorvida covid-19 (inativada) envasada no Instituto Butantan.

Os demais aditamentos apresentados pelo IB, até a presente data e já analisados por esta Agência, estão detalhadamente descritos no VOTO Nº 41/2021/SEI/DIRE2/ANVISA.

Atualmente, há duas apresentações aprovadas para a vacina Coronavac, frasco-ampola multidose, contendo 10 doses e frasco-ampola dose única, monodose.

No dia 30 de junho de 2021, por meio do expediente nº 2810979/21-1, foi protocolado o assunto "1913 - PRODUTO BIOLÓGICO - aditamento", com a solicitação para inclusão de nova apresentação da vacina adsorvida covid-19 (inativada): 1200 SU/ML SUS INJ IM CT 40 FA TRANS X 1 ML, contendo duas doses por frasco à Autorização de Uso Emergencial para vacina adsorvida covid-19 (inativada).

Para este pleito, ora em análise, foram solicitadas as manifestações da Gerência de Produtos Biológicos - GPBIO e a Gerência de Farmacovigilância - GFARM.

2. Análise

As duas áreas técnicas, GPBIO/GGMED e GFARM/GGMON se manifestaram com relação a documentação apresentada pelo Instituto Butantan. As respectivas avaliações estão presentes neste processo, as quais ratifico e destaco a seguir.

Primeiramente, o Instituto Butantan (IB) informou em reunião realizada com a GPBIO e GGMED, em 16 de julho de 2021, que o pedido de inclusão de nova apresentação constitui uma demanda dos países importadores da vacina adsorvida covid-19 (inativada), por ser uma apresentação de menor custo com maior quantidade de doses, em comparação à apresentação monodose. Ainda, foi informado que a autoridade sanitária chinesa “Drug Administration Law of the People’s Republic of China”, já avaliou o pedido realizado pela Sinovac para inclusão de apresentação com duas doses e a mesma se encontra aprovada para Uso Emergencial na China.

A nova apresentação, assim como apresentação monodose, são fabricadas exclusivamente pela Sinovac Life Sciences Co., Ltd.

No atual cenário da falta de uma normativa específica para alterações de produtos aprovados para uso emergencial, o Instituto Butantan informou que fez um paralelo com a Instrução Normativa – IN nº 65/2020 que trata do pós-registro de produtos biológicos. Assim, esta alteração foi classificada como uma mudança maior, considerando o preconizado no item 36d. Inclusão de nova apresentação (por exemplo, inclusão de uma seringa preenchida, quando a apresentação aprovada é um frasco para produto na forma líquida).

Ante o aditamento, a **GPBIO** procedeu a análise técnica da documentação apresentada e emitiu **Parecer Técnico** (SEI nº 1536966) sobre a inclusão da nova apresentação de frasco-ampola contendo 2 doses da vacina Coronavac.

No referido Parecer, há a informação de que o Instituto Butantan apresentou a documentação encaminhada pela SINOVAC na íntegra, no formato CTD, a fim de apoiar a análise célere por parte da Agência. Não foram apresentadas informações que não foram alteradas, por exemplo aqueles referentes ao insumo farmacêutico ativo biológico e o granel formulado, bem como documentos relacionados à etapa anterior ao envase, uma vez que estes já foram avaliados na submissão de Autorização para Uso Emergencial.

A GPBIO fez considerações relevantes e concluiu quanto:

- **Documento 01. Modelos de texto de bula:** Os modelos de bula propostos para refletir a inclusão da nova apresentação, assim como a retirada do hidróxido de sódio da composição da vacina e a inclusão da nota sobre relato dos eventos adversos e queixas técnicas ao SAC do IB, foram considerados adequados. A empresa justificou que foi retirado dos excipientes o componente hidróxido de sódio, em virtude da solicitação dos especialistas da Organização Mundial da Saúde (OMS), por ser utilizado apenas para ajuste de pH na formulação do adjuvante hidróxido de alumínio.

- **Documento 02. Modelos de rotulagem e material de embalagem revisados:** Sobre a falta da frase USO EMERGENCIAL na embalagem em inglês, o Instituto Butantan (IB) esclareceu que o mesmo ocorreu com os frascos monodose importados. Questionada sobre a possibilidade de colocar uma etiqueta nos frascos em inglês, o IB esclareceu que o produto teria que entrar na linha de produção e impactaria no filme de inviolabilidade da Sinovac, que teria que ser retirado. Além disso, esse processo demandaria tempo, gerando atrasos no repasse das vacinas importadas ao PNI. Assim, a GPBIO entendeu não ser necessária, desde que o IB comunique o PNI, por meio da carta proposta, e forneça todas as informações sobre a nova apresentação, a fim de evitar o uso incorreto, por exemplo, aplicação de dose incorreta (1 mL ao invés de 0,5 mL) ou

descarte do frasco ainda com conteúdo, levando ao desperdício de vacina.

Com relação ao prazo de validade de 24 meses nas embalagens em inglês, a GPBIO entendeu que a proposta do IB de envio de carta ao PNI informando que o prazo de validade aprovado pela Anvisa é de 12 meses e plano de ação para recolhimento (quando as vacinas estiverem próximas do vencimento) são adequados, e mitigam o risco de aplicação de vacina fora do prazo de validade.

- Documento 06. Informações sobre a fórmula do lote, processos de fabricação e controles de processo, controles de etapas críticas e intermediários, resultados de validação do processo: O IB informou que as únicas alterações nos parâmetros de fabricação e controle em processo foram aquelas necessárias para a realização do aumento de doses envasadas e que os componentes por dose permanecem os mesmos, conforme já analisados pela Anvisa na solicitação de Uso Emergencial.

Quanto às divergências encontradas nas especificações de liberação e estabilidade do bulk formulado e produto acabado, conforme declaração da Sinovac quando da solicitação do primeiro Uso Emergencial da vacina adsorvida covid-19 (inativada), a empresa está fazendo uma avaliação e otimização das especificações do IFA biológico, do bulk formulado e do produto terminado e espera apresentar para esta Anvisa até 05/08/2021. De todo modo, conforme compromisso perante esta Anvisa, quando a vacina adsorvida contra a Covid-19 (inativada) é importada como produto terminado, o Instituto Butantan faz a análise local do teste de conteúdo antigênico, utilizando como especificação o valor de 70% do conteúdo indicado. Com relação à potência relativa, sugere-se que o IB seja orientado a avaliá-la para pelo menos um lote importado (como o faz para a vacina fabricada pelo próprio IB).

A GPBIO solicitou um acompanhamento dos lotes fabricados no Brasil para refinamento da especificação.

Por fim, sobre este tópico, a GPBIO concluiu que a documentação referente à fabricação da nova apresentação (3 lotes: 202103001B, 202103002B e 202103003B) e à validação de processo de envase que os critérios de validação foram atendidos, e adicionalmente sugeriu, que o IB seja informado que nenhum lote que não atenda às especificações aprovadas pela Anvisa para conteúdo antigênico (certificado de análise da vacina) e potência relativa (testada no bulk formulado) deve ter a importação liberada.

- Documento 08. Informações sobre especificação, procedimentos analíticos, validações, análise dos lotes: Segundo o IB não houve alteração de especificação ou de procedimentos analíticos. Os certificados de análise dos lotes 202103001B, 202103002B e 202103003B da nova apresentação de 2 doses (1 mL) atenderam às especificações aprovadas pela Anvisa, incluindo o conteúdo antigênico (106 %, 92% e 82 %). Com relação ao volume extraível, por haver 2 doses no frasco, a descrição da especificação em “não menos que o volume indicado” foi mantida com alteração do controle interno (Controle interno: cada uma das doses não inferior a 0,50 mL, 1,0 mL / recipiente). E, considerando o risco e o consumo da solução, 1,25 g foi definido como a quantidade de envase alvo na produção, conforme a Sinovac informou.

- Documento 10. Resultados comparativos de estabilidade pré e pós- alteração. Estabilidade de longa duração de pelo menos 6 meses: Em atendimento a este item, foi apresentado o módulo 3 do CTD com os estudos de estabilidade acelerado e em uso finalizados e longa duração inicial para os lotes 202103001B, 202103002B e 202103003B (nova apresentação 2 doses). Também foram apresentados os dados do estudo de estabilidade de longa duração atualizado (até T6) dos frascos monodose e um relatório de comparabilidade de estabilidade entre a apresentação de dose única e apresentação com

duas doses.

Conforme alinhado na reunião realizada em 16/07/2021, o IB solicitou que fosse mantido o prazo de validade de 12 meses para ambas as apresentações visto que os resultados dos estudos de estabilidade até o presente momento são satisfatórios e muito similares entre as apresentações. Adicionalmente o IB se comprometeu em enviar os dados de estabilidade longa duração periodicamente, até a sua devida conclusão.

Os resultados também atenderam às especificações no estudo de estabilidade em uso (2-8° C até 24 horas).

Embora os resultados apresentados não atendam integralmente ao solicitado na IN n° 65/2020, os dados disponíveis e o compromisso de conclusão dos estudos de estabilidade foram considerados adequados.

- **Documento 13. Certificado de Boas Práticas de Fabricação válido emitido pela Anvisa para o(s) fabricante(s) do produto terminado e seus intermediários, conforme o caso:** Em atendimento a este item foi apresentado o Certificado de Boas Práticas de Fabricação válido emitido pela Anvisa para a empresa Sinovac.

E m **conclusão**, a **GPBIO** sugeriu a aprovação da inclusão de nova apresentação para vacina adsorvida covid-19 (inativada), com prazo de validade de 12 meses, com os seguintes aspectos condicionantes direcionados ao Instituto Butantan, ou seja, que o referido Instituto:

- realize comunicação com PNI e Secretarias Estaduais de Saúde para fornecer todas as informações sobre a nova apresentação, incluindo o prazo de validade de 12 meses, bulas e rotulagens em português, a fim de evitar o uso incorreto, por exemplo, aplicação de dose incorreta (1 mL ao invés de 0,5 mL) ou descarte do frasco ainda com conteúdo, ou aplicação da vacina fora do prazo de validade;

- não libere qualquer lote de vacina que não atenda às especificações aprovadas pela Anvisa para conteúdo antigênico (certificado de análise da vacina) e potência relativa (testada no bulk formulado);

- proceda a avaliação da potência relativa na estabilidade de pelo menos um lote importado da apresentação de 2 doses.

Após a conclusão do Parecer Técnico pela GPBIO, o IB informou, em 27 de julho de 2021, por mensagem eletrônica, que acordou com a fabricante, Sinovac, a adequação da embalagem em inglês. De acordo com o informado, as embalagens em inglês da nova apresentação **terão o dizer "USO EMERGENCIAL"** impresso no cartucho, assim como o **prazo de validade aprovado pela Anvisa de 12 meses**. Também foi informado que **os lotes a serem importados não terão a bula da Sinovac em inglês** e que o **IB mantém o compromisso de enviar uma bula em português impressa junto com cada cartucho em inglês**. A bula aprovada para esta apresentação será enviada ao PNI também no formato eletrônico.

A **Gerência de Farmacovigilância - GFARM/GGMON** se manifestou por meio da **NOTA TÉCNICA Nº 56/2021/SEI/GFARM/GGMON/DIRE5/ANVISA** e informou que “está de acordo com o pleito do Instituto Butantan sobre a inclusão de uma nova apresentação frasco-ampola contendo 2 doses à Autorização de Uso Emergencial para vacina adsorvida covid-19 (inativada), somando-se às outras duas apresentações já aprovadas, frasco-ampola multidoses contendo 10 doses e frasco-ampola dose única (monodose). Entretanto, entende-se que a inclusão de novas apresentações no processo de vacinação no Brasil deve ser acompanhada, necessariamente, de ampla comunicação sobre esta mudança como medida

de minimização de risco, a fim de evitar possíveis erros de medicação e, conseqüentemente, potenciais danos à população.” Adicionalmente, ratificou e enfatizou o posicionamento da GPBIO quanto à necessidade de que o Instituto Butantan realize comunicação, por meio de Carta aos Profissionais de Saúde, com o PNI e Secretarias Estaduais de Saúde para fornecer todas as informações sobre a nova apresentação, a fim de evitar o uso incorreto ou descarte do frasco ainda com conteúdo. Além disso, destacou a importância que esta Carta seja disponibilizada no sítio eletrônico do Instituto Butantan e no portal da Anvisa.

A GFARM/GGMON se comprometeu em emitir um Alerta sobre a inclusão da apresentação de 2 doses da vacina Coronavac - vacina adsorvida COVID-19 (inativada), do Instituto Butantan, a fim de evitar erros de medicação, a exemplo de alerta já emitido sobre as diferenças entre as características dos quatro imunizantes utilizados no Brasil atualmente. Por fim, ressaltou que medidas de minimização de risco adicionais poderão ser implementadas se as atividades de minimização de risco de rotina forem insuficientes para gerenciar as preocupações de segurança conhecidas até o momento.

Antes de manifestar o meu voto, acho importante salientar que se mantêm as condições críticas referentes ao cenário de pandemia mundial. O surgimento das variantes, com suas peculiaridades, vem nos desafiar e nos direcionar a estudos cada vez mais minuciosos, para identificar o seu perfil de virulência. A preocupação global é a previsibilidade do potencial de transmissão e de resistência às defesas do organismo na presença dessas novas variantes.

Deste modo, as vacinas continuam sendo nosso principal instrumento contra a pandemia de SARS-CoV-2. De acordo com o Consórcio de veículos de imprensa a partir de dados das secretarias estaduais de Saúde, atualizado em 05/08/2021, foram aplicadas em todo Brasil 147.698.704 doses, que representam 104.049.682 (49,14%) brasileiros vacinados com a primeira dose e 43.649.022 (20,61%) com imunização completa (duas doses ou única).

Os avanços da imunização estão sendo refletidos na queda das médias móveis de novos casos de transmissão da COVID-19, internações resultantes dos sintomas graves da doença, bem como óbitos.

No momento da avaliação da autorização inicial, foram apresentados uma relação benefício x risco favorável, mesmo considerando as incertezas inerentes a este processo, amplamente debatido e por isso não mais detalharei neste momento. Por isso, no contexto do princípio da precaução, se mantém a condição de que o melhor cenário é ampliar o acesso ao maior número de vacinas e com os intervalos de dose estabelecidos em bula.

As vacinas são sinônimos de esperança e fomento para a superação da pandemia, permitindo o retorno das atividades. Importante, reafirmar que a vacinação completa com qualquer uma das vacinas aprovadas pela Anvisa oferece proteção contra doenças graves e morte causadas por SARS-CoV-2. A vacinação também é importante para proteger aqueles com maior risco de desenvolver a doença na forma grave, reduzindo a necessidade de hospitalização, a disseminação do vírus e prevenindo o surgimento de novas cepas de variantes preocupantes. Assim, uma nova apresentação da vacina Coronavac com duas doses é mais uma opção que favorece a ampliação da vacinação no Brasil.

Por fim, o referido aditamento foi avaliado com os mesmos critérios de urgência da solicitação anterior pelas áreas técnicas da ANVISA, a saber Gerência-Geral de Medicamentos e Produtos Biológicos - GGMed e Gerência-Geral de Monitoramento de Produtos Sujeitos à Vigilância Sanitária - GGMon, para avaliação dos dados e informações

aditadas ao processo, e consideraram o cenário de manutenção da situação de emergência de saúde pública, atualmente presente no Brasil e no mundo.

E, ainda a Anvisa pode revisar e ajustar as condições para o uso emergencial em resposta a quaisquer resultados que sejam considerados relevantes, incluindo os dados e informações provenientes de outras autoridades reguladoras.

3. **Voto**

Quanto à solicitação pelo Instituto Butantan, tendo em vista que as vacinas são consideradas as ferramentas mais seguras e poderosas que a medicina possui para prevenir a COVID-19, **VOTO PELA APROVAÇÃO** da nova apresentação de 2 doses da vacina (fraco-ampola de 1mL), com a necessidade de que o Instituto Butantan atenda aos aspectos relacionados à comunicação do risco.

Dessa forma, **sou favorável a esta aprovação desde que o IB:**

- **realize a comunicação ao PNI e às Secretarias Estaduais de Saúde para fornecer todas as informações sobre a nova apresentação, contendo incluindo o prazo de validade de 12 meses, bulas e rotulagens em português, a fim de evitar o uso incorreto;**
- **disponibilize bula em português impressa para cada cartucho que estiver em inglês, para consulta do profissional da saúde. Além disso, disponibilize para consulta no sítio do IB dedicado à vacina, o layout de embalagem em português aprovado pela Anvisa para Uso Emergencial nesta solicitação;**
- **que as embalagens em inglês da nova apresentação deverão conter o dizer "USO EMERGENCIAL" impresso no cartucho, assim como o prazo de validade aprovado pela Anvisa de 12 meses.**
- **não proceda a liberação de qualquer lote de vacina que não atenda às especificações aprovadas pela Anvisa para conteúdo antigênico (certificado de análise da vacina) e potência relativa (testada no bulk formulado);**
- **execute a avaliação da potência relativa na estabilidade de pelo menos um do lote importado da apresentação de 2 doses.**

Nesse seguimento, vale ressaltar que, caso a inclusão da nova apresentação de 2 doses da vacina (fraco-ampola de 1mL) seja aprovada por esta Diretoria Colegiada, na data de hoje, que se proceda o envio deste voto juntamente com o Extrato de deliberação deste Colegiado ao Ministério da Saúde para adiantamento das tratativas feitas por esse órgão.

De forma complementar, os modelos de bula com inclusão da nova apresentação devem ser disponibilizados no Portal da Anvisa, acompanhados de notícia sobre a nova apresentação aprovada, a fim de apoiar a publicidade desta inclusão na autorização de uso emergencial da vacina adsorvida covid-19 (inativada).

Sendo este o voto que submeto a apreciação e deliberação desta Diretoria Colegiada.

Desta forma, solicito a inclusão em Circuito-Deliberativo para deliberação pela Diretoria Colegiada.



Documento assinado eletronicamente por **Meiruze Sousa Freitas, Diretora**, em 06/08/2021, às 14:58, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. § 3º do art. 4º do Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020

http://www.planalto.gov.br/ccivil_03/_ato2019-2022/2020/decreto/D10543.htm.



A autenticidade deste documento pode ser conferida no site

<https://sei.anvisa.gov.br/autenticidade>, informando o código verificador **1553164** e o código CRC **02E51A21**.

Referência: Processo nº 25351.905522/2021-83

SEI nº 1553164