

VOTO Nº 244/2021/SEI/DIRE4/ANVISA

Processo nº 25351.934015/2021-57

Expediente nº 7076823/21-7

Analisa a solicitação de autorização para distribuição, em caráter excepcional, de 10.000.000 (dez milhões) de doses da vacina Covid-19 (recombinante) fabricadas pela Fundação Oswaldo Cruz – Fiocruz.

Áreas responsáveis: Gerência Geral de Fiscalização e Inspeção Sanitária - GGFIS e Gerência-Geral de Medicamentos e Produtos Biológicos - GGMED

Relator: Rômison Rodrigues Mota

1. Relatório

Trata-se da solicitação protocolada pela Fundação Oswaldo Cruz, por meio do Ofício nº 800/2021/DIBIO/FIOCRUZ/MS (SEI 1701873), no qual o Instituto de Tecnologia em Imunobiológicos – Bio-Manguinhos, requer autorização para **distribuição, em caráter excepcional, de 10.000.000 (dez milhões) de doses da vacina covid-19 (recombinante)** fabricada nas instalações daquele Instituto a partir do insumo farmacêutico ativo biológico (IFAB) importado da empresa Wuxi Biologics Co., Ltd., localizada em Wuxi, Jiangsu – China.

Informa a requerente que a produção dessas doses contemplará os lotes 43035 e 43036 da substância ativa, importados após a concessão do registro da vacina, publicado na Resolução – RE nº 1.073 (DOU nº 48-A, de 12/03/2021). Ocorre que essa importação ocorreu em momento anterior à conclusão do controle de qualidade pelo fabricante, razão pela qual a Fiocruz não dispõe do resultado do teste de *Replication Competent Adenovirus* (RCA) para os lotes mencionados.

Observa-se, portanto, um cenário semelhante ao já apresentado à Anvisa em solicitações anteriores de autorização excepcional. Assim, reiterando as informações apresentadas no Ofício nº 650/2021/DIBIO/FIOCRUZ/MS, que tratou de pedido similar, afirma a requerente que a impossibilidade de conclusão tempestiva do controle de qualidade pelo fabricante da substância ativa deu-se em razão do tempo demandado para produção e execução de todos os ensaios de controle de qualidade, sendo que, dos 13 ensaios analíticos definidos, a única pendência se relaciona à conclusão do teste para o RCA. Aduz que a estimativa é de que até o fim do mês de dezembro esteja concluído o teste de RCA para os lotes 43035 e 43036.

Em razão dessa lacuna, o fabricante da substância ativa procedeu à avaliação de risco de ausência do teste para RCA, concluindo pela incapacidade do adenovírus se replicar quando administrada a vacina em humanos, conforme compartilhado no processo de registro.

A requerente reiterou, ainda, considerações constantes do Ofício nº 650/2021/DIBIO/FIOCRUZ/MS, a fim de sustentar a razoabilidade da solicitação:

- I - O fabricante da substância ativa possui Certificado de Boas Práticas de Fabricação (CBPF) emitido pela Anvisa após inspeção *in loco* em 2020;
- II - Foram aditadas ao processo de certificação de BPF as informações sobre as instalações de Bio-Manguinhos destinadas à produção dos lotes da vacina de que trata a solicitação, tendo sido avaliadas sem ressalvas;
- III - A produção da vacina observou, além de normas nacionais e internacionais, os critérios definidos no contrato de transferência de tecnologia firmado com a empresa AstraZeneca, também reproduzidos pela empresa em outros sites, com ausência, até o presente, de ciência de ocorrência significativa;
- IV - Foi concluída a validação do processo de fabricação, com produção do relatório em andamento;
- V - Segue sendo efetuado o contínuo fornecimento à Agência de documentos e informações relacionados à vacina;
- VI - O protocolo de validação de processo de produção da vacina foi encaminhado à Anvisa em 31 de maio, conforme prazo estabelecido através do Termo de Compromisso apresentado no processo de registro;
- VII - A distribuição da vacina observará a necessidade de prévia aprovação pelo controle de qualidade, realizado igualmente por Bio-Manguinhos e pelo Instituto Nacional de Controle de Qualidade em Saúde – INCQS.

Em anexo ao Ofício, foram encaminhados os seguintes documentos:

- Anexo 1: Histórico e Comparação entre os fabricantes da Substância Ativa (S.2.6.3 *Manufacturing Process History and Comparability*) - SEI 1701874
- Anexo 2: Validação do Processo de Produção da Substância Ativa (S.2.5.2 *Validation of the Manufacturing Process at Commercial Production Scale*) - SEI 1701875
- Anexo 3: RCA – *Risk Assessment (Justification for replication-competent adenovirus (RCA) not occurring during AZD1222 manufacturing)* - SEI 1701876
- Anexo 4: Relatório de validação do processo de formulação da vacina Covid-19 (recombinante) - SEI 1701877
- Anexo 5: Relatório de validação do processo de envase da vacina Covid-19 (recombinante) - SEI 1701878

Por fim, assevera a requerente que a presente solicitação se faz em momento de elevada demanda pela vacina em todo o território nacional, especialmente para manutenção do cronograma de vacinação. Declara, ainda, que mantém o compromisso de compartilhar com a Anvisa, de forma ágil e transparente, todas as informações relacionados ao tema, bem como adotar as providências consideradas necessárias à observância do regramento regulatório.

Sendo este o relatório, passo à análise do pleito.

2.

Análise

Em resumo, a presente solicitação de excepcionalidade refere-se à autorização para a distribuição de doses de vacinas Covid-19 (recombinante) produzidas com lotes de substância ativa (insumo farmacêutico ativo biológico - IFAB) com resultado pendente do teste de controle de qualidade *Replication Competent Adenovirus* (RCA), com a previsão de obtenção do laudo de controle de qualidade contemplando o resultado do teste de RCA até o final do mês de dezembro.

Cabe destacar que pleitos semelhantes da Fiocruz já foram objeto de deliberação da Diretoria Colegiada da Anvisa, que as autorizou, acompanhando os votos deste Diretor relator, conforme segue:

- VOTO Nº 43/2021/SEI/DIRE4/ANVISA (SEI 1366964) - Ofício nº 119/2021/DIBIO/FIOCRUZ/MS (15.600.000 doses)
- VOTO Nº 91/2021/SEI/DIRE4/ANVISA (SEI 1435392) - Ofício nº 231/2021/DIBIO/FIOCRUZ/MS (20.000.000 doses)
- VOTO Nº 115/2021/SEI/DIRE4/ANVISA (SEI 1469822) - Ofício nº 334/2021/DIBIO/FIOCRUZ/MS (30.000.000 doses)
- VOTO Nº 132/2021/SEI/DIRE4/ANVISA (SEI 1505078) - Ofício nº 411/2021/DIBIO/FIOCRUZ/MS (12.000.000 doses)
- VOTO Nº 143/2021/SEI/DIRE4/ANVISA (SEI 1545560) - Ofício nº 455/2021/DIBIO/FIOCRUZ/MS, retificado pelo OFÍCIO nº 471/2021/DIBIO/FIOCRUZ/MS (12.000.000 doses)
- VOTO Nº 168/2021/SEI/DIRE4/ANVISA (SEI 1585563) - Ofício nº 573/2021/DIBIO/FIOCRUZ/MS (10.000.000 doses)
- VOTO Nº 173/2021/SEI/DIRE4/ANVISA (SEI 1598071) - Ofício nº 616/2021/DIBIO/FIOCRUZ/MS (5.000.000 doses)
- VOTO Nº 182/2021/SEI/DIRE4/ANVISA (SEI 1615169) - Ofício nº 650/2021/DIBIO/FIOCRUZ/MS (20.000.000 doses)
- VOTO Nº 217/2021/SEI/DIRE4/ANVISA (SEI 1665600) - Ofício nº 650/2021/DIBIO/FIOCRUZ/MS (30.000.000 doses)

Novamente, para subsidiar a avaliação da presente solicitação, a Gerência-Geral de Medicamentos e Produtos Biológicos - GGMED e a Gerência-Geral de Inspeção e Fiscalização Sanitária- GGFIS foram instadas a se manifestar, destacando-se de suas avaliações o que se segue.

2.1 Manifestação da Gerência-Geral de Inspeção e Fiscalização Sanitária - GGFIS

A GGFIS apresentou sua análise por meio da Nota Técnica nº 192/2021/SEI/COINS/GIMED/GGFIS/DIRE4/ANVISA (SEI 1706338), de teor semelhante às manifestações exaradas pela área quanto da avaliação dos pleitos anteriores.

Ressaltou que as plantas envolvidas na produção da vacina AZD1222 para Covid-19 são WuXi Biologics Co. Ltd (produção do insumo farmacêutico ativo biológico - IFAB) e Fiocruz/Bio-Manguinhos (formulação e envase do produto acabado), já devidamente certificadas em Boas Práticas de Fabricação, respectivamente, pelas Resoluções - RE nº 5.379, de 23/12/2020 e RE nº 1.819, de 10/05/2021.

Quanto à ausência de resultados do teste para adenovírus competente para replicação (RCA), a empresa relata em sua análise de risco que, por se tratar de adenovírus de chimpanzé geneticamente modificado para não se replicar em células humanas, dentre outros fatores como estrito controle do banco de células mestre, a chance de que o adenovírus da vacina AZD 1222 provoque infecções em humanos é **negligenciável**.

Em que pese esse fato, a área ressalta que o teste de RCA é essencialmente voltado para a segurança da vacina, em que se terá a certeza de que o adenovírus não readquiriu a capacidade de replicação. Há risco envolvido na liberação de vacinas para aplicação na população sem que o resultado desse teste esteja disponível. No entanto, **levando-se em consideração a emergência de saúde pública de importância internacional de Covid-19, esta pendência, assim como outras elencadas pela Gerência de Avaliação de Produtos Biológicos (GPBIO/GGMED), foi considerada aceitável para a concessão do registro**, uma vez que a empresa apresentou cronograma e Termo de Compromisso para término dos estudos.

Assim, uma vez que a atuação da GGFIS é pautada nos requerimentos estabelecidos para o produto no momento do registro, é o entendimento da área que, tendo sido superada a ausência do dado para fins de concessão de registro, **há respaldo técnico para a liberação dos lotes para aplicação na população, mesmo que o resultado do teste de RCA para os lotes de IFAB ainda não estejam disponíveis**.

A GGFIS destaca, ainda, que a Fiocruz/Bio-Manguinhos deve observar o disposto no artigo 91 da Instrução Normativa - IN nº 36, de 2019, abaixo transrito:

Art. 91.O procedimento para certificação e liberação de lotes pode ser realizado em dois ou mais estágios antes e depois dos resultados dos testes analíticos finais completos estarem disponíveis e deve contemplar:

I -avaliação por pessoa(s) designada(s) dos registros de processamento do lote e resultados de monitoramento ambiental que deve englobar as condições de produção, todos os desvios dos procedimentos habituais e os resultados analíticos disponíveis para a revisão e certificação condicional por Pessoa Delegada pelo Sistema de Gestão da Qualidade Farmacêutica;

II -avaliação dos testes analíticos finais e outras informações disponíveis antes do envio do produto acabado para sua certificação final, pela Pessoa Delegada pelo Sistema de Gestão da Qualidade Farmacêutica;

III -deve existir um procedimento para descrever as medidas a serem adotadas (incluindo a relação com o corpo clínico), nos casos em que resultados fora da especificação são obtidos após a liberação do produto; tais eventos devem ser totalmente investigados e as ações corretivas e preventivas relevantes para prevenir a recorrência adotadas e documentadas.

Tendo em vista a documentação apresentada pela empresa e o atual cenário crítico da pandemia de Covid-19 no país, **a GGFIS considera que os benefícios se sobrepõem aos riscos na utilização de lotes produzidos com IFAB sem o resultado do teste de RCA**, desde que o Sistema de Gestão da Qualidade Farmacêutica da fabricante, em posse de todas as informações necessárias, assegure que tais lotes possuam consistência, uniformidade e atendam a critérios de aceitação definidos previamente à sua liberação.

Assim, a GGFIS entende que apesar da aprovação do pleito trazer consigo incremento no risco sanitário, em face da situação sanitária do país frente à pandemia de Covid-19, da pressão sob o sistema de saúde e da alta demanda por medicamentos para enfrentamento da Covid-19, considera que **a aprovação do pleito é razoável**.

Por fim, a área pondera que novos pedidos similares poderão não ser aceitos a partir do ano de 2022, tendo em vista a finalização do esquema vacinal de adultos no país, o que não justificaria a aprovação de nova excepcionalidade. Diante desse entendimento, a

área ressalta a necessidade de que a Fundação organize seus processos produtivos e entregas das doses com a totalidade dos testes de controle de qualidade realizados.

2.2 Manifestação da Gerência-Geral de Medicamentos e Produtos Biológicos - GGMED

A GGMED manifestou-se por meio do Despacho nº 1656/2021/SEI/GGMED/DIRE2/ANVISA (SEI 1710595), o qual ratificou o posicionamento técnico exposto no Despacho nº 226/2021/SEI/GPBIO/GGMED/DIRE2/ANVISA (SEI 1597072) e na Nota Técnica nº 12/2021/SEI/GPBIO/GGMED/DIRE2/ANVISA (SEI 1365829), já considerado nos Votos anteriormente proferidos por este Diretor relator quando da avaliação dos pleitos relacionados a mesma matéria.

De toda forma, dada a importância e sensibilidade do tema, passo a destacar as principais considerações dos referidos documentos:

- A empresa apresentou documentação de produção da substância ativa suficiente para aprovação o registro do produto sob termo de compromisso, sendo as principais pendências: a) a incompletude da caracterização da substância ativa fabricada em Wuxi; e b) ausência de dados de lotes de validação e a pendência do resultado do teste de controle em processo para adenovírus replicante, denominado *Replication Competent Adenovirus* (RCA). Esse teste é realizado durante a etapa de produção em biorreator e é considerado um teste de segurança, pois confirma se o adenovírus fabricado é não replicante.
- Para mitigar a ausência do teste RCA, a empresa apresentou **avaliação de risco a qual foi considerada adequada**, abordando aspectos estruturais do adenovírus, quantidade de partículas virais por dose, baixa probabilidade de recombinação com outros adenovírus, características do substrato celular (células T-REx™-293), qualificação do banco de células e experiência de fabricação em outros locais.
- Com base na justificativa apresentada pela empresa, bem como os controles realizados durante a produção, a GPBIO considerou que o risco de produção de lotes da vacina Covid-19 (recombinante) com adenovírus competente para replicação é muito baixo. Desse modo, o **benefício/risco do registro** da vacina com um termo de compromisso de apresentar o resultado do teste para RCA, posteriormente ao registro, foi considerado **aceitável**.
- Sobre a validação do processo a qual ainda não foi finalizada em Wuxi, os dados apresentados dos lotes de pré-PPQ foram considerados **suficientes para demonstrar a consistência da qualidade da substância ativa** no contexto da pandemia.
- Com relação ao produto terminado, não foram apresentados para o registro dados dos lotes de validação, somente dos lotes pré-PPQ, os quais estavam satisfatórios e foram considerados suficientes para o registro da vacina sob termo de compromisso.
- A GPBIO/GGMED concluiu, considerando a situação epidemiológica do país e o fato de que os lotes a comporem as doses da vacina Covid-19 (recombinante) objeto da excepcionalidade foram e serão fabricados conforme as condições de fabricação avaliadas no registro, há uma **relação benefício-risco positiva** para o uso dos lotes pré-PPQ fabricados por Bio-Manguinhos, assim como os demais lotes da vacina derivados dos lotes de

substância ativa escopo da excepcionalidade.

- A área destaca a importância da apresentação dos resultados de RCA assim que disponíveis.

Diante do exposto, destaca-se uma questão fundamental das análises técnicas mencionadas, no sentido de que os **benefícios são superiores aos riscos** para a aprovação do pleito ora em análise, considerando a situação epidemiológica do país, permanecendo, assim, a mesma conclusão das excepcionalidades anteriormente autorizadas pela Diretoria Colegiada da Anvisa, nos termos dos Votos citados no presente relatório.

Em que pese a consideração da GGFIS de que há incremento no risco sanitário envolvido na liberação de vacinas para aplicação na população sem que o resultado do teste RCA esteja disponível, reitero que a GPBIO/GGMED destacou a análise de risco realizada pela empresa, baseada nos aspectos estruturais do adenovírus, na quantidade de partículas virais por dose, na **baixa probabilidade de recombinação com outros adenovírus**, características do substrato celular (células T-Rex™-293), qualificação do banco de células e experiência de fabricação em outros locais, o que levou à conclusão de que são **suficientes para mitigar os possíveis riscos associados**.

Corroboro o entendimento da GPBIO/GGMED sobre a importância da apresentação dos resultados de RCA assim que disponíveis.

Assim, conforme deliberação da Dicol, nos termos dos votos proferidos por este relator, foi solicitado à Fiocruz que fossem apresentados **todos os resultados já disponíveis naquele momento para o teste de RCA** dos lotes de IFAB relacionados às excepcionalidades anteriormente concedidas. Assim, considerando as informações apresentadas pela Fiocruz até o momento, todos os resultados do teste de RCA constantes nos Certificados encaminhados à Anvisa **são satisfatórios** (SEI 1587575).

Ressalto ainda a responsabilidade e o compromisso que a Fiocruz deve ter para garantir a qualidade da vacina em todo o seu ciclo de vida, e que os lotes de vacina sejam produzidos e liberados de acordo com as boas práticas de fabricação, além de adotar um sistema de farmacovigilância robusto e contínuo, capaz de identificar as reações adversas e os sinais que podem impactar no perfil de segurança da vacina.

A Fiocruz deverá, prontamente, fornecer à Anvisa quaisquer outros dados, recomendações ou orientações que sejam gerados ou que cheguem ao seu conhecimento, relevantes para a manutenção da relação benefício/risco, bem como para a segurança e condições de uso da vacina. Nesse contexto, solicito que os resultados dos testes de RCA pendentes, relacionados às excepcionalidades anteriormente concedidas, sejam apresentados à Anvisa tão logo estesjam disponíveis.

3. Voto

Diante do exposto, considerando a situação epidemiológica do país, entendo que **os benefícios superam os riscos e VOTO pela aprovação** para a distribuição, em caráter excepcional, das 10.000.000 (dez milhões) de doses da vacina Covid-19 (recombinante), fabricada nas instalações da Fiocruz, a partir do IFAB importado da empresa Wuxi Biologics Co., Ltd., localizada em Wuxi, Jiangsu – China, nos termos da análise ora realizada, desde que o Sistema de Gestão da Qualidade Farmacêutica da fabricante, em posse de todas as informações necessárias, assegure que os lotes de IFAB possuam consistência, uniformidade e atendam a critérios de aceitação definidos previamente à sua liberação.

A Fiocruz deverá apresentar à Anvisa, tão logo estejam disponíveis, **todos os resultados pendentes para o teste de RCA** dos lotes de IFAB relacionados às excepcionalidades já concedidas por esta Agência.

Solicito inclusão em circuito deliberativo para decisão final pela Diretoria Colegiada da Anvisa.

Rômison Rodrigues Mota

Diretor

Quarta Diretoria da Anvisa



Documento assinado eletronicamente por **Rômison Rodrigues Mota, Diretor**, em 15/12/2021, às 16:30, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no § 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 **1709495** e o código CRC **D2C21AB8**.

Referência: Processo nº 25351.934015/2021-57

SEI nº 1709495