

VOTO Nº 115/2021/SEI/DIRE4/ANVISA

Processo nº 25351.915691/2021-21

Expediente nº 2118925/21-2

Analisa a solicitação de autorização para distribuição, por excepcionalidade, de 30.000.000 (trinta milhões) de doses da vacina Covid-19 (recombinante) fabricadas pela Fundação Oswaldo Cruz – Fiocruz.

Área responsável: GGFIS/GGMED

Relator: Rômison Rodrigues Mota

1. Relatório

Trata-se da solicitação de excepcionalidade protocolada pela Fundação Oswaldo Cruz, através do Ofício nº 334/2021/DIBIO/FIOCRUZ/MS (1469445), pelo qual o Instituto de Tecnologia em Imunobiológicos – Bio-Manguinhos, Unidade Técnico-Científica da Fundação Oswaldo Cruz – Fiocruz, solicita autorização para **distribuição, por excepcionalidade, de 30.000.000 (trinta milhões) de doses da vacina covid-19 (recombinante)** fabricada nas instalações deste Instituto a partir do insumo farmacêutico ativo biológico (IFAB) importado da empresa Wuxi Biologics Co., Ltd., localizada em Wuxi, Jiangsu – China.

A produção dessas doses contemplou os lotes 30292, 31065, 31242, 32083 e 27287 da Substância Ativa, importados após a concessão do registro da vacina – RE nº 1.073 (DOU nº 48-A, de 12/03/2021). No entanto, essa importação ocorreu em momento anterior à conclusão do controle de qualidade pelo fabricante. Assim, a Fiocruz ainda não dispõe do resultado do teste de Replication Competent Adenovirus – RCA para os lotes mencionados, com exceção do lote 27287, cujo resultado do teste foi recebido por Bio-Manguinhos em 12/05/2021.

Tem-se, portanto, um cenário semelhante ao já apresentado a essa Agência em anteriores solicitações de autorização excepcional. Sintetizando as explicações apresentadas no Ofício nº 231/2021/DIBIO/FIOCRUZ/MS, que traz pedido similar, a impossibilidade de conclusão tempestiva do controle de qualidade pelo fabricante do DS 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. Estima-se para até o fim do mês de junho a conclusão do teste de RCA para os lotes 30292, 31065, 31242 e 32083.

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

I - Sobre a questão, cabe ainda reproduzir algumas considerações

igualmente constantes do Ofício nº 231/2021/DIBIO/FIOCRUZ/MS, sustentando a razoabilidade da presente solicitação:

II - O fabricante do DS possui CBPF emitido por essa Agência após inspeção *in loco* em 2020;

III - 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 esta solicitação, tendo sido avaliadas sem ressalvas;

IV - 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 Ofício BIOMANGUINHOS 334, também reproduzidos pela empresa em outros sites, com ausência, até o presente, de ciência de ocorrência significativa;

V - Foi concluída a validação do processo de fabricação, com produção do relatório em andamento;

VI - Segue sendo efetuado o contínuo fornecimento de documentos e informações a essa Agência acerca da vacina;

VII - O protocolo de validação de processo de produção da vacina foi encaminhado à Anvisa, estimando-se para 31 de maio o compartilhamento do respectivo relatório, conforme Termo de Compromisso apresentado no processo de registro;

VIII - 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, seguem os seguintes documentos:

Anexo 1: Histórico e Comparação entre os fabricantes da Substância Ativa (S.2.6.3 Manufacturing Process History and Comparability);

Anexo 2: Validação do Processo de Produção da Substância Ativa (S.2.5.2 Validation of the Manufacturing Process at Commercial);

Anexo 3: RCA – Risk Assessment;

Anexo 4: Protocolo de validação do processo de formulação da vacina covid-19 (recombinante);

Anexo 5: Protocolo de validação do processo de envase da vacina covid-19 (recombinante);

Além disso, faz-se a presente solicitação em um momento de elevada demanda pela vacina em todo o território nacional, especialmente pela indicação de falta do medicamento para distribuição pelo Programa Nacional de Imunizações.

Por fim, a Fiocruz declara 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 então à análise do pleito.

2. Análise

Em resumo, a solicitação de excepcionalidade refere-se à autorização para a distribuição das referidas doses de vacinas Covid-19 (recombinante) produzidas com lotes de insumo farmacêutico ativo biológico (IFAB) com resultado pendente do teste de controle de qualidade *Replication Competent Adenovirus - RCA* e ausência dos estudos de validação de processo da formulação e envase da vacina em Bio-Manguinhos, tendo sido apresentados apenas os protocolos de validação, mas não os relatórios, previstos para serem compartilhados com a Anvisa em 31/05/2021. Já a previsão para a obtenção do laudo de controle de qualidade contemplando o resultado do teste de RCA é para o final do mês de junho.

Cabe destacar que deliberações sobre pleitos semelhantes da Fiocruz já foram feitas pela Diretoria Colegiada da Anvisa, nos termos do VOTO N° 43/2021/SEI/DIRE4/ANVISA (SEI 1366964) e VOTO N° 91/2021/SEI/DIRE4/ANVISA (SEI 1435392) em atendimento às solicitações constantes no OFÍCIO n° 119/2021/DIBIO/FIOCRUZ/MS e OFÍCIO n° 231/2021/DIBIO/FIOCRUZ/MS, que autorizaram a distribuição de 15.600.000 e 20.000.000 doses, respectivamente.

Para subsidiar a avaliação da solicitação em tela por esta Diretoria, a Gerência Geral de Medicamentos e Produtos Biológicos - GGMED e a Gerência Geral de Inspeção e Fiscalização Sanitária - GGFIS foram instadas pelo GADIP, por meio do DESPACHO N° 1683/2021/SEI/COADI/GADIP/ANVISA, a se manifestarem. Destaco a seguir, as **principais considerações técnicas** de cada área.

A GGFIS manifestou-se por meio da NOTA TÉCNICA N° 81/2021/SEI/COINS/GIMED/GGFIS/DIRE4/ANVISA (1435148) de igual teor à NOTA TÉCNICA N° 61/2021/SEI/COINS/GIMED/GGFIS/DIRE4/ANVISA (1435148), onde pontuou o que se segue.

Ressaltou que o presente pedido de excepcionalidade envolve lotes que foram objeto de solicitação de pedido de registro, por meio do processo 25351.976294/2021-26. Conforme tal solicitação, 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, pela RE n° 5.379 de 23/12/2020 e RE n.º 1.819 de 10/05/2021.

Quanto à ausência de resultados do teste para adenovírus competente para replicação (RCA), a empresa relata em 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, há de se ressaltar que o teste de RCA é um teste 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 GPBIO, foi considerada aceitável para a concessão do registro**, uma vez que a empresa apresentou cronograma e Termo de Compromisso para término dos estudos.

Quanto à produção de lotes em Bio-Manguinhos sem que os estudos de validação de processo de formulação e envase estejam concluídos, a Fiocruz declara que

a formulação e envase da vacina em Bio-Manguinhos observou, além das normas nacionais e internacionais que regem o tema, os critérios definidos no contrato de transferência de tecnologia firmado com a empresa AstraZeneca.

Uma vez que esta GGFIS atua pautada nos requerimentos estabelecidos para o produto no momento do registro, entendemos 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.**

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 a Garantia da Qualidade da empresa, 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.

Quanto à produção de vacinas, entende-se que **é possível a liberação dos lotes de vacinas sem que os estudos de validação de processo das etapas de formulação e envase** desde que a empresa tenha dados suficientes para apoiar a conclusão de tais lotes são uniformes e atendem aos critérios de aceitação definidos; que tais resultados e conclusões estejam formalmente documentados, e tenham sido disponibilizados e liberados pelo responsável técnico.

Por fim, 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.**

Já a GGMED, manifestou-se por meio do DESPACHO Nº 133/2021/SEI/GPBIO/GGMED/DIRE2/ANVISA (1433826), onde pontuou que permanece o posicionamento técnico exposto na NOTA TÉCNICA Nº 12/2021/SEI/GPBIO/GGMED/DIRE2/ANVISA (1365829), já considerado no VOTO Nº 43/2021/SEI/DIRE4/ANVISA (1366964) e no VOTO Nº 91/2021/SEI/DIRE4/ANVISA (SEI 1435392).

De toda forma, dada a importância e sensibilidade do tema, passo a destacar as principais considerações da NOTA TÉCNICA Nº 12/2021/SEI/GPBIO/GGMED/DIRE2/ANVISA.

- A GPBIO pontuou que as condições de fabricação informadas no ofício e documentos anexos ao pleito foram objeto de análise do pedido de registro da vacina protocolado em 29/01/2021 por meio do processo 25351.976294/2021-26.

- 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** desta 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.

Por fim, a GPBIO/GGMED concluiu que considerando a situação epidemiológica do país e 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.

Portanto, depreende-se uma questão principal das análises técnicas mencionadas, de que os **benefícios são superiores aos riscos** para a aprovação do pleito de excepcionalidade, considerando a situação epidemiológica do país, permanecendo assim a mesma conclusão das excepcionalidades concedidas nos termos dos VOTO Nº 43/2021/SEI/DIRE4/ANVISA e VOTO Nº 91/2021/SEI/DIRE4/ANVISA.

Em que pese a consideração da GGFIS de que há risco envolvido na liberação de vacinas para aplicação na população sem que o resultado do teste RCA esteja disponível, 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, como sendo **suficiente para mitigar os possíveis riscos associados**.

Outro ponto importante a ser destacado é que o registro da vacina foi concedido sob termo de compromisso, sendo as principais pendências a incompletude da caracterização da substância ativa fabricada em Wuxi, **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). Ou seja, os dois pontos objeto dessa excepcionalidade foram avaliados no momento do registro e considerados adequados para serem apresentados futuramente sob termo de compromisso.

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.

3. Voto

Diante do exposto e do momento **crítico de saúde pública** que o país vive em função da pandemia de Covid-19, considero que **os benefícios superam os riscos e VOTO pela aprovação, em caráter excepcional**, para a distribuição das 30.000.000 (trinta 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:

- a) a Garantia da Qualidade da empresa, 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; e
- b) a empresa tenha dados suficientes para apoiar a conclusão de que os lotes de produto terminado, fabricados antes da disponibilização dos resultados dos estudos de validação de processo das etapas de formulação e envase, são uniformes e atendem aos critérios de aceitação definidos; que tais resultados e conclusões estejam formalmente documentados, e tenham sido disponibilizados e liberados pelo responsável técnico.

Neste sentido, solicito inclusão em circuito deliberativo para decisão final pela Diretoria Colegiada da ANVISA.

RÔMISON RODRIGUES MOTA

Diretor Substituto
Quarta Diretoria da Anvisa



Documento assinado eletronicamente por **Romison Rodrigues Mota, Diretor Substituto**, em 01/06/2021, às 20:20, 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 **1469822** e o código CRC **0C764D03**.