

**VOTO Nº 108/2021/SEI/DIRE2/ANVISA**

Processo nº 25351.916889/2021-22

Expediente nº 2310972/21-5

Analisa a solicitação de autorização para distribuição, por excepcionalidade, de 1.000.000 (um milhão) de doses da vacina covid-19 (recombinante)

Área responsável: GPBIO/GGMED

Relator: Meiruze Sousa Freitas

## 1. **Relatório**

Trata-se de solicitações de autorização, em caráter excepcional, referente a distribuição de 1.000.000 (um milhão) de doses da vacina covid-19 (recombinante), objeto dos lotes 215VCD134Z, 215VCD135W e 215VCD138W, fabricados nas instalações do Instituto de Tecnologia em Imunobiológicos - Bio-Manguinhos a partir da Substância Ativa (Drug Substance – DS) importada da empresa Wuxi Biologics Co., Ltd., localizada em Wuxi, Jiangsu – China.

A Fiocruz, detentora do registro da vacina covid-19 (recombinante), informou que os resultados do teste de osmolalidade dos 03 lotes informados ficaram fora da especificação de registro (356 - 482 mOsm/Kg), especificamente abaixo de 356 mOsm/Kg.

Os resultados fora de especificação foram:

- lote 215VCD134Z: 352 mOsm/Kg;
- lote 215VCD135W: 339 mOsm/Kg;
- lote 215VCD138W: 340 mOsm/Kg.

Segundo a Fiocruz, apesar de estarem fora da especificação de registro, os valores encontrados estão dentro da faixa proposta para registro da vacina junto a FDA: 335 - 502 mOsm/Kg. A empresa informou ainda que esta faixa é a mesma utilizada para liberação dos lotes utilizados nos estudos clínicos conduzidos em diversos países, inclusive no Brasil.

Adicionalmente, foi informado que as vacinas anteriormente importadas do Serum Institute of India e aprovadas para uso emergencial no Brasil igualmente possuíam uma especificação diferente (maior ou igual a 256 mOsm/kg).

A Fiocruz esclareceu em reunião realizada com a Anvisa em 10-06-2021 que 02 fatores podem ter contribuído para o resultado fora da especificação:

- utilização de tampão com faixa de especificação de osmolalidade com amplitude maior que a adotada para a vacina; e
- descalibração da balança de 600 Kg utilizada na pesagem dos insumos (água

WFI) para produção do tampão.

Dado que o tampão é componente majoritário da vacina (aproximadamente 90%), a empresa argumentou que os resultados obtidos em testes de osmolalidade da vacina refletem diretamente os valores encontrados nesse componente. A empresa propôs ajustes relacionados às causas identificadas para evitar recorrência, especificamente alteração da especificação do tampão a fim de ajustar à especificação da vacina e manutenção e calibração da balança.

## 2. **Análise**

Do ponto de vista do registro, entende-se que o caso em tela não implica em alteração pós-registro da vacina covid-19 (recombinante), já que a especificação aprovada no registro permanece a mesma, além disso, conforme informado pela empresa, as especificações do tampão não constituem uma informação do dossiê de registro, portanto não cabe atualização da documentação ou protocolo de assunto específico de pós-registro.

Para a decisão relativa à destinação dos 03 lotes impactados, a empresa informou que revisitou os estudos apresentados no processo de registro e no cumprimento de exigência a essa Agência que embasou o registro, concluindo que as alterações observadas não impactam, de forma adversa, nos atributos de qualidade da vacina. Ainda apresentou argumentação da empresa AstraZeneca (AZ) com posicionamento nessa mesma linha, informando que os valores encontrados para o teste de osmolalidade não impactam adversamente a qualidade da vacina. Tais conclusões estão baseadas em análises uni e multivariadas de caracterização de composição da formulação, durante o desenvolvimento do produto, nos quais se demonstrou que variações de 20 % ou 50 % dos excipientes não afetam adversamente os atributos críticos de qualidade da vacina, considerando um prazo de validade de 6 meses e temperatura de armazenamento entre 2-8°C.

Em reunião, quando questionada sobre o estreitamento da especificação para o registro, a AstraZeneca, desenvolvedora da vacina, esclareceu que foi uma solicitação da EMA, com base nos resultados dos lotes disponíveis até o momento da solicitação do registro, e que a Fiocruz aplicou o mesmo racional quando solicitou o registro junto à Anvisa.

Em complemento, a Fiocruz indicou que os 03 lotes da vacina serão acompanhados por meio de estudo de estabilidade de longa duração, contemplando todo o período de sua validade e informou que estes lotes terão distribuição priorizada, e uma recomendação de uso prioritário pelo PNI.

A GPBIO, por meio da Nota Técnica nº 70/2021/SEI/GPBIO/GGMED/DIRE2/ANVISA considerou as ações propostas pela Fiocruz adequadas entendendo que os resultados de osmolalidade fora da especificação do registro, mas ainda dentro dos limites estabelecidos para os lotes clínicos, são improváveis de impactar negativamente a qualidade do produto, considerando as análises uni e multivariadas conduzidas pela AZ. Contudo é essencial que o produto seja mantido entre 2-8°C, além disso, é importante que o PNI dê prioridade à utilização dos referidos lotes.

A COINS, na Nota Técnica nº 95/2021/SEI/COINS/GIMED/GGFIS/DIRE4/ANVISA, afirma que as medidas apresentadas estão, em princípio, adequadas para evitar a recorrência do desvio. Contudo, a empresa foi orientada a seguir monitorando o parâmetro de forma a identificar a efetividade das medidas em lotes futuros e permitir a identificação de eventuais tendências que comprometam a qualidade da vacina ao longo do prazo de validade aprovado.

### 3. Voto

Diante do exposto acima VOTO FAVÓRÁVEL a anuência para distribuição, por excepcionalidade, de 1.000.000 (um milhão) de doses da vacina covid-19 (recombinante), objeto dos lotes 215VCD134Z, 215VCD135W e 215VCD138W, fabricados nas instalações do Instituto de Tecnologia em Imunobiológicos - Bio-Manguinhos a partir da Substância Ativa (Drug Substance – DS) importada da empresa Wuxi Biologics Co., Ltd., localizada em Wuxi, Jiangsu – China, com as condicionalidades estabelecidas pela GPBIO e COINS.

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

Meiruze Sousa Freitas  
Diretora - DIRE2



Documento assinado eletronicamente por **Meiruze Sousa Freitas, Diretora**, em 15/06/2021, às 10:59, 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](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 **1489176** e o código CRC **28B6EF7F**.