

**VOTO Nº 41/2021/SEI/DIRE2/ANVISA**

Processo nº 25351.905522/2021-83

Analisa a solicitação de prorrogação de prazo para apresentação de dados de avaliação da resposta imunogênica de participantes do estudo clínico de fase 3 da vacina adsorvida covid-19 (inativada) constante de Termo de Compromisso Firmado entre ANVISA e o Instituto Butantan vinculado a autorização temporária de uso emergencial, em caráter experimental, de vacinas Covid-19 (Coronavac).

Área responsável: GGMED/GGFIS/GGMON

Relator: Meiruze Sousa Freitas

1. Relatório

Inicialmente, faço referência neste relatório aos aditamentos realizados pelo Instituto Butantan (IB), ao processo inicial Datavisa nº 25351.821027/2021-12 e ao processo nº 25351.890072/2021-17, referentes 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.

Em 23 de fevereiro de 2021, por meio do expediente nº 0728546/21-9, foi protocolado o Ofício ARe. nº 098/2021, com a solicitação de alteração na especificação (ou seja do critério de aceitação) do teste de conteúdo antigênico realizado na vacina adsorvida covid-19 (inativada), pleito que está em análise.

Em 26 de fevereiro de 2021, por meio do expediente nº 0775424/21-8 foi protocolado o Ofício ARe. nº 107/2021 complementado pelo Ofício ARe. nº 091/2021, com aditamento para a inclusão na solicitação de uso emergencial da vacina adsorvida covid-19 (inativada) envasada no Instituto Butantan um quantitativo extra de 81,1 milhões de doses, sendo que foi informado que 54 milhões de doses seriam destinadas ao Ministério da Saúde e o restante poderia ser exportado para países da América Latina, nos termos transcritos do Ofício ARe. nº 091/2021:

Ofício ARe. nº 091/2021

São Paulo, 26 de Fevereiro de 2021.

**Gerência de Avaliação de Produtos Biológicos - GPBIO
Gerência-Geral de Medicamentos e Produtos Biológicos – GGMED
Agência Nacional de Vigilância Sanitária - ANVISA
Ministério da Saúde - MS**

Ref.: MEDICAMENTOS - Solicitação de autorização temporária de uso emergencial, em caráter experimental, de vacinas Covid-19

Produto: Vacina adsorvida covid-19 (inativada)

Informações sobre a previsão da quantidade de produto acabado disponível para importação e/ou disponibilização

O Instituto Butantan, órgão da administração direta, vinculado à estrutura da Coordenadoria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos de Saúde, da Secretaria de Estado da Saúde informa que adicionalmente ao quantitativo informado na solicitação de autorização de uso emergencial anteriormente informado no expediente 0226839/21-6, um novo pedido de 81,1 milhões de doses foi solicitado a SINOVAC. Destes, 54 milhões de doses serão destinadas ao Ministério da Saúde e o restante podendo ser exportada para países da América Latina.

Em 28 de fevereiro de 2021, foi protocolado por meio do expediente nº 0795239/21-2 o Ofício ARe. nº 108/2021, com o aditamento referente ao texto de bula do profissional da saúde, atualizado devido à correção de informações e ajustes editoriais.

Faço ressalva quanto aos aditamentos referentes ao expediente nº 0712817/21-7, no qual foi protocolado 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 e ao expediente nº 0795239/21-2, com o Ofício ARe. nº 108/2021, com a comunicação referente ao texto de bula do profissional da saúde, atualizado devido a correção informações por ajustes editoriais: os referidos aditamentos foram avaliados pelas áreas técnicas nas suas respectivas especificidades e deliberados por esta Diretoria Colegiada, em 03/03/2021, por meio do Circuito Deliberativo – CD_DN 187/2021, nos termos do Voto nº 40/2021/SEI/DIRE2/Anvisa.

Em 28 de fevereiro de 2021, por meio do expediente nº 0796871/21-0, foi protocolado o Ofício ARe. nº 109/2021 e complementado pelo Ofício ARe. nº 114/2021, com a solicitação de prorrogação de prazo para apresentação de dados de avaliação da resposta imunogênica dos participantes do ensaio clínico de fase III da vacina Coronavac. Neste ponto, adianto que essa solicitação será tratada especificamente neste voto.

Ofício ARe. nº 109/2021

São Paulo, 28 de Fevereiro de 2021.

**Gerência de Avaliação de Produtos Biológicos – GPBIO
Gerência-Geral de Medicamentos e Produtos Biológicos – GGMED
Agência Nacional de Vigilância Sanitária - ANVISA
Ministério da Saúde - MS**

Ref.: Prorrogação de prazo

Processo: 25351.901142/2021-70

Justificativa do aditamento

O Instituto Butantan, órgão da administração direta, vinculado à estrutura da Coordenadoria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos de Saúde, da Secretaria de Estado da Saúde, vem, perante a esta r. ANVISA, solicitar prorrogação de prazo para apresentação de dados de avaliação da resposta imunogênica de participantes do estudo clínico de fase 3 da vacina adsorvida covid-19 (inativada), conforme estabelecido no Ofício nº3/2021/SEI/GGMED/DIRE2/ANVISA.

Esta prorrogação se faz necessária pois neste momento estão disponíveis dados preliminares de imunogenicidade, que deveriam ser interpretados juntamente com os resultados do teste de neutralização para um melhor entendimento. Porém houve um problema com os testes de neutralização (algumas amostras coagularam), e os dados ficaram comprometidos.

Desta forma comprometemo-nos a apresentar os dados dos resultados de imunogenicidade dos participantes do estudo, juntamente com os dados de neutralização, tão logo estejam disponíveis.

Na data de 01 de março de 2021, por meio do expediente nº 0810485/21-9, foi protocolado, de forma complementar ao expediente de 28 de fevereiro de 2021, documentação com os resultados preliminares de imunogenicidade, referente à análise exploratória da resposta imune da vacina Coronavac.

Em 02 de março de 2021, por meio do expediente nº 0825711/21-5, foi protocolado o Ofício ARe. nº 119/2021, com apresentação do primeiro sumário mensal de dados de segurança, da vacina Coronavac, referente ao período de 17 de janeiro a 16 de fevereiro de 2021.

Registrados os aditamentos realizados até o momento pelo Instituto Butantan, relato neste voto a solicitação da instituição para a prorrogação de prazo para apresentação dos resultados da resposta imunogênica dos participantes do ensaio clínico de fase III da Coronovac (vacina adsorvida covid-19 - inativada) e atendimento ao Termo de Compromisso firmado entre a ANVISA e o Instituto Butantan, quando da autorização temporária de uso emergencial, em caráter experimental, da vacina Coronavac, em 17/01/2021.

O Instituto Butantan por meio do Ofício ARe. nº 109/2021 de 28 de fevereiro de 2021 e complementado pelo Ofício ARe. nº 114/2021 de 01 de março de 2021, justificou a solicitação de prorrogação de prazo informando que os dados preliminares disponíveis de imunogenicidade, “deveriam ser interpretados juntamente com os resultados do teste de neutralização para melhor entendimento, mas, segundo o Instituto, houve um problema com os testes de neutralização (algumas amostras coagularam), e os dados ficaram comprometidos.”

De maneira adicional, o Instituto Butantan alegou que houve atrasos no recebimento de insumos importados (peptídeos), necessários para a realização de testes de imunidade celular. Apresentou dados parciais da resposta imune induzida pela vacina CoronaVac. Além disso, informou que as análises de

resposta humoral nos testes de neutralização ficaram comprometidas por problemas no controle negativo, alegam, portanto, que as análises necessitam ser repetidas.

Ademais, o Instituto Butantan complementou em seus ofícios, que as análises de respostas de anticorpos serão ampliadas para incluir as amostras disponíveis dos idosos participantes do estudo clínico, assim como de outros grupos relevantes, as quais serão processadas de forma prioritária, e tão logo estejam disponíveis serão apresentados à Agência. Ressaltou também que serão realizadas as análises em três grupos:

1. Grupo 1: inclui 60 participantes entre 18-59 anos e 60 participantes de 60 anos ou mais. Neste grupo serão realizados testes de neutralização com vírus selvagem, testes de imunidade celular e de pesquisa de anticorpos contra a RBD (região do domínio receptor-obrigatório) por quimioluminescência (CLIA).

2. Grupo 2: inclui um painel representando casos de pessoas de 60 anos ou mais, pessoas com intervalos mais longos entre as vacinas (ex. 21 dias ou mais), pessoas com obesidade (ex. IMC>40), pessoas com comorbidades, e outras pessoas participando no estudo até completar, ao menos, 10% dos participantes sem casos de COVID-19 no acompanhamento. Neste grupo serão realizados testes de pesquisa de anticorpos contra a RBD (região do domínio receptor-obrigatório) por quimioluminescência (CLIA).

3. Grupo 3: inclui todos os participantes com COVID-19 diagnosticados ao longo do estudo, independentemente do período. Neste grupo serão realizados testes de pesquisa de anticorpos contra a RBD (região do domínio receptor-obrigatório) por quimioluminescência (CLIA).

Por fim, o Instituto Butantan solicitou o prazo até 30 de abril de 2021, para apresentação da avaliação da resposta imunogênica dos participantes do estudo clínico de fase III da vacina CoronaVac com as metodologias e seleção de amostras descritas acima, conforme possibilidade de prorrogação de prazo, uma única vez, prevista no Termo de Compromisso já assinado em 17 de janeiro de 2021.

2. Análise

Feitas as considerações gerais sobre o pleito atual de prorrogação de prazo, esclareço que 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, Gerência-Geral de Inspeção e Fiscalização Sanitária - GGFIS 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.

As três áreas técnicas se manifestaram com relação a documentação apresentada pelo Instituto Butantan. As respectivas avaliações estão presentes neste processo, as quais ratifico e destaco a seguir.

A Gerência Geral de Inspeção e Fiscalização Sanitária – GGFIS informou que com relação especificamente ao pleito de prorrogação no âmbito da sua competência, identificou que "... não houve alteração da relação benefício x risco da autorização temporária de uso emergencial da vacina Covid-19 do Instituto Butantan

A Gerência Geral de Monitoramento de Produtos Sujeitos à Vigilância Sanitária – GGMON, informou que as informações apresentadas "... não alteram o PARECER Nº 2/2021/SEI/GFARM/GGMON/DIRE5/ANVISA, anteriormente emitido pela GFARM em relação ao Plano de Gerenciamento de Risco da vacina adsorvida covid-19 (inativada) do Instituto Butantan"

Importante salientar que se mantêm as mesmas condições referentes à avaliação de imunogenicidade da solicitação anterior, também protocolado pelo Instituto Butantan, que foi objeto de deliberação pela Diretoria Colegiada em Reunião Pública Extraordinária, realizada em 17 de janeiro de 2021. Neste sentido, a Gerência Geral de Medicamentos e Produtos Biológicos – GGMED, externou sua preocupação pela não apresentação dos dados no prazo acordado via termo de compromisso publicado em DOU, uma vez que estão diretamente relacionados às incertezas identificadas quando da análise que embasou a autorização de uso emergencial da vacina, em 17 de janeiro de 2021. Salientou também que o Instituto Butantan apresentou dados preliminares, mas não conclusivos de imunogenicidade humoral.

Diante dos elementos, a área entendeu que pouco foi alterado ou apresentado desde a avaliação do dossiê apresentado para a autorização temporária de uso emergencial, em caráter experimental, da vacina contra a Covid-19, concedida em 17 de janeiro de 2021.

Friso que a Procuradoria foi consultada sobre o pleito e se manifestou por meio do PARECER n. 00022/2021/GAB/PFANVISA/PGF/AGU, no sentido de autorizar a celebração do 1º Termo Aditivo ao Termo de Compromisso firmado entre ANVISA e Instituto Butantan, uma vez que a entrega de informações pelo Instituto Butantan à ANVISA a respeito dos problemas referentes à obtenção dos dados exigidos para apresentação à Agência foi tempestiva. Ressaltou ainda que se faz necessária a formalização do novo vínculo mediante Termo Aditivo ao Termo de Compromisso em vigor para a devida validade e geração de efeitos do novo compromisso complementar a ser firmado.

É importante mais uma vez registrar que o cenário de pandemia mundial e principalmente nacional é extremamente crítico, com o agravante de surgimento de novas variantes com características diversas que ainda estão sendo objeto de estudos quanto ao seu perfil de virulência, mas já indicam um alto potencial de transmissão e de resistência às defesas do organismo.

Volto a considerar que os efeitos de uma vacina eficaz no curso da pandemia de SARS-CoV-2 são complexos. A capacidade de uma vacina de proteger contra doenças graves e mortalidade é o parâmetro de relevância para a avaliação de eficácia, pois as internações hospitalares e de cuidados intensivos representam uma grande carga para os sistemas de saúde. Além disso é imprescindível considerar que é fundamental garantir que os benefícios continuem a superar os riscos para as pessoas que recebem a vacina contra a COVID-19.

Não esquecendo que as demais evidências já analisadas pela Agência, quando da autorização inicial apresentaram uma relação benefício x risco favorável, mesmo considerando as incertezas inerentes a este processo.

Relembro que os especialistas acreditam que a vacinação no enfrentamento à COVID-19 pode ajudar a evitar a proliferação da doença, bem como os seus danos graves à saúde. Assim, no contexto do princípio da precaução, o melhor cenário é ampliar o acesso ao maior número de vacinas e manter os intervalos de dose estabelecidos em bula.

Em que pese a não apresentação dos estudos de imunogenicidade, conforme previamente estabelecido e acordado com o Instituto Butantan no prazo inicialmente acordado, no atual cenário pandêmico, a suspensão da autorização de uso emergencial poderia causar um dano maior que o descumprimento do prazo previsto no Termo de Compromisso então firmado entre a Agência e o Instituto Butantan em janeiro deste ano.

Resta, portanto, avaliar a solicitação do Instituto Butantan de prorrogação de prazo até 30 de abril de 2021, para apresentação da avaliação da resposta imunogênica dos participantes do estudo clínico de fase III da vacina CoronaVac e dessa forma se ter conhecimento quanto à imunidade conferida aos voluntários vacinados nessa fase, assim como, se chegar à conclusão quanto à duração da resposta imunológica nos indivíduos vacinados.

Vale ressaltar a importância da confiança nas vacinas, em especial no contexto dessa pandemia global. É preciso que uma vacina COVID-19 seja segura e eficaz para ajudar a trazer a vida de volta

ao normal. Portanto, é fundamental sermos abertos e transparentes sobre o processo de avaliação das vacinas. Assim, lembro que a Agência se engajou em um processo de revisão completo e transparente dos dados disponíveis.

Na Anvisa, mantemos padrões mundialmente respeitados para atestar a qualidade, segurança e eficácia das vacinas. Monitoramos os processos e nos comprometemos a cumprir nosso dever com o melhor de nossa capacidade técnica e de forma independente. Esperamos garantir a confiança do público nas vacinas COVID-19, sendo transparentes sobre o processo de tomada de decisão da Agência.

As vacinas COVID-19 têm o potencial de proteger muitas vidas no Brasil, portanto salvar o maior número de vidas possível é a meta que nos esforçamos todos os dias para alcançar. Assim, somados ao contexto dessa pandemia, mesmo em um cenário de incertezas e sem a entrega dos estudos de imunogenicidade, é mais prudente manter a autorização temporária de uso emergencial da vacina Coronavac, com a perspectiva de ser capaz de prevenir ou reduzir a mortalidade e a morbidade.

Dessa forma, entendo que deve ser aprovado o 1º Termo Aditivo ao Termo de Compromisso firmado entre ANVISA e Instituto Butantan, estendendo o prazo até a data solicitada, dia 30 de abril de 2021, para apresentação dos resultados dos estudos de imunogenicidade, por meio de aditamento ao processo, complementando, portanto, o conhecimento quanto à imunidade conferida aos voluntários que receberam a vacina na etapa clínica dos ensaios fase III.

O Instituto Butantan deve continuar os estudos, gerando os dados necessários que possam subsidiar o pedido de registro sanitário na Anvisa tão logo possível, que avaliará dados de qualidade e dados clínicos adicionais gerados a partir dos testes com as vacinas e a implantação do monitoramento para garantir que as vacinas atendam aos padrões necessários de qualidade, segurança e eficácia para uma disponibilidade mais ampla.

O Instituto Butantan, a Secretaria de Vigilância em Saúde do Ministério da Saúde e a ANVISA devem continuar monitorando de perto a segurança dessas vacinas. Esse monitoramento é fundamental para garantir que os benefícios continuem a superar os riscos para as pessoas que recebem a vacina contra a COVID-19.

Mais uma vez ratifico que, no contexto dessa avaliação, o Instituto Butantan deve manter contato com a Anvisa para fornecer informações sobre a vacina, garantindo a sua qualidade, eficácia, uso seguro e eficiente.

Lembro ainda que 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 solicitação de prorrogação de prazo até 30 de abril de 2021 (30/04/2021), para apresentação da avaliação da resposta imunogênica dos participantes do estudo clínico de fase III da vacina CoronaVac.

Dessa forma, esta aprovação será condicionada a assinatura de novo Termo de Compromisso com o objetivo de prorrogar para o dia 30 de abril de 2021, para que se cumpra o prazo para o INSTITUTO BUTANTAN apresentar à ANVISA os dados e provas adicionais descritas na Cláusula Segunda do Termo de Compromisso já assinado e publicado no Diário Oficial da União na data de 17/01/2021.

Nesse seguimento, vale ressaltar que, caso a proposta de prorrogação do Termo de Compromisso seja aprovada por esta Diretoria Colegiada na data de hoje, Termo Aditivo ao Termo de Compromisso será submetido à assinatura do Instituto Butantan, bem como da Anvisa, prorrogando o prazo

para que os estudos apontados sejam entregues à Anvisa até, no máximo, 30 de abril do presente ano. Após a assinatura, será feita nova publicação em Diário Oficial da União do Extrato do Termo de Compromisso, prorrogando a vigência do Termo de Compromisso. A data de vigência no Extrato a ser publicado em DOU será até 10 de maio de 2021, prazo esse que contempla a data máxima em que o Instituto Butantan deverá submeter os estudos acordados à Anvisa, 30 de abril de 2021, adicionado ao prazo de dez dias que a Anvisa terá para decidir em caráter final se houve ou não a satisfação da pendência a ser cumprida pelo Instituto Butantan.

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



Documento assinado eletronicamente por **Meiruze Sousa Freitas, Diretora**, em 10/03/2021, às 19:30, 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 **1363278** e o código CRC **6C938531**.