

VOTO Nº 10/2021/SEI/DIRE2/ANVISA/2021/SEI/DIRE2/ANVISA

Processo nº 25351.901596/2021-41

Solicitação de autorização temporária de uso emergencial, em caráter experimental, de vacinas Covid-19, do Instituto Butantan

Processo nº 25351.901231/2021-16

Área responsável: Gerência Geral de Medicamentos e Produtos Biológicos -GGMED

Gerência-Geral de Fiscalização e Inspeção Sanitária-GGFIS

Gerência-Geral de Monitoramento de Produtos Sujeitos à Vigilância Sanitária -GGMON

Relator: Meiruze Sousa Freitas

1. **Relatório**

O presente voto trata da segunda solicitação pelo Instituto Butantan de autorização temporária de uso emergencial, em caráter experimental, da vacina contra a Covid-19, recebida por esta Agência em 18 de janeiro de 2021, por meio de protocolo no Sistema de Produtos e Serviços sob Vigilância Sanitária - DATAVISA, sob expediente nº 0226839/21-6.

O processo foi inicialmente submetido com 206 páginas e complementado às 20:49h com mais 727 páginas. Em 20/01/2021 foi enviado novo aditamento com 122 páginas totalizando 1.033 páginas com informações e dados que foram analisados pelas áreas técnicas da Anvisa, além de complementações que foram entregues no dia de ontem. Os dois pedidos submetidos à Anvisa pelo Instituto Butantan para autorização temporária para uso emergencial são semelhantes, mas trazem diferenças importantes. Enquanto o primeiro pedido se referia a vacinas importadas prontas, envasadas em monodose (suspensão aquosa injetável, 0,5mL/dose), a atual submissão se refere ao envase pelo Instituto Butantan da vacina em frasco-ampola multidose. Assim, considerando as informações submetidas na última segunda-feira, bem como aquelas já enviadas à Anvisa quando da primeira solicitação de Autorização de uso emergencial feita pelo Butantan, observa-se que muitos dos documentos, estudos de eficácia e segurança e dados de qualidade são comuns aos dois pedidos. Entretanto, considerando que são apresentações distintas e que, neste momento o Butantan realiza o processo de envase em suas instalações, fez-se necessário avaliar as informações adicionais submetidas pelo Instituto. Foram realizadas reuniões entre as áreas técnicas da Anvisa e o Butantan para esclarecimentos e ajustes que se fizeram necessários, em especial quanto as informações de bula e orientações que deverão ser feitas aos profissionais de saúde, dados de estabilidade e estabilidade em uso, bem como os ensaios de qualidade para liberação de lotes.

Em continuação com as ações de transparência, a Anvisa ajustou o

painel público de análise com as informações apresentadas nesta submissão e disponibilizou a nova versão no portal da Agência.

O processo foi avaliado com os mesmos critérios de urgência da solicitação anterior, pelas áreas técnicas da ANVISA, Gerência Geral de Medicamentos e Produtos Biológicos - GGMED, Gerência Geral de Inspeção e Fiscalização Sanitária - GGFIS e Gerência Geral de Monitoramento - GGMON, que consideraram os dados e informações presentes no processo, a manutenção da situação de emergência de saúde pública, atualmente presente no Brasil e no mundo, o benefício de ter o processo produtivo de envase no país, bem como a liberação de novas doses da vacina com vistas a ampliar a vacinação já iniciada.

As três áreas técnicas se manifestaram com relação a documentação apresentada pelo Instituto Butantan. As avaliações estão presentes nos pareceres emitidos pelas gerências gerais.

A vacina objeto da presente solicitação, se mantém nas mesmas condições referentes à avaliação de imunogenicidade da solicitação anterior, constante no processo SEI nº 25351.821027/2021-12, também protocolado pelo Instituto Butantan, que foi objeto de deliberação pela Diretoria Colegiada em Reunião Pública Extraordinária, realizada em 17 de janeiro de 2021.

Ratifico os pareceres técnicos emitidos pela equipe multidisciplinar de servidores especialistas de diferentes áreas da Anvisa, os quais estão disponíveis no respectivo processo de submissão. Mais uma vez é possível observar que a via regulatória da autorização de uso emergencial estabelecida pela Anvisa envolve uma avaliação rigorosa dos dados de ensaios pré-clínicos, clínicos de fase I, II e III, dados adicionais substanciais sobre a qualidade, segurança e eficácia, bem como requisitos das boas práticas de fabricação e do plano de gerenciamento de risco.

Nesta reunião de Diretoria Colegiada está em deliberação o resultado da avaliação por esta relatoria, referente à vacina contra a Covid-19 do Instituto Butantan, Coronovac - Vacina adsorvida Covid-19 (Inativada) do fabricante Sinovac Life Sciences Co. Ltd., em parceria entre o referido Instituto e a Sinovac para a etapa de produção-envase desta vacina nas instalações do Instituto Butantan, localizado na Avenida Vital Brasil, nº 1500, em São Paulo capital.

2. **Análise**

Feitas as considerações gerais sobre o tema, passo a tratar das questões mais específicas relacionadas às avaliações realizadas na documentação encaminhada para esta autorização. Informo que, neste voto, incorporo na integralidade os pareceres técnicos constantes no processo de autorização temporária de uso emergencial, já autorizado pela ANVISA, e ratifico as apresentações aqui realizadas pela Gerência-Geral de Medicamentos e Produtos Biológicos- GGMED e Gerência-Geral de Fiscalização e Inspeção Sanitária- GGFIS, bem como o segundo relatório com as bases técnicas para decisão do uso emergencial, em caráter experimental de vacinas contra a Covid-19, que será disponibilizado no portal da Anvisa após a decisão da Diretoria Colegiada.

Listo baixo as conclusões apresentadas em cada um dos pareceres técnicos das áreas e, em seguida, agrego questões e considerações relevantes sob o ponto de vista desta Segunda Diretoria:

Das Boas Práticas de Fabricação:

- Quanto ao cumprimento das Boas Práticas de Fabricação, o presente pleito se refere à importação de bolsas de aproximadamente 200 L da vacina formulada e já estéril, fornecidas pela Sinovac, a serem envasadas e embaladas no Instituto Butantan, na apresentação frasco-ampola multidose contendo 10 doses.
- A empresa fabricante Sinovac encontra-se certificada quanto ao cumprimento das Boas Práticas de Fabricação na produção da vacina Coronavac®, conforme Resoluções-RE n° 5.299 e RE n° 5.300 publicadas em 21/12/2020.
- O Instituto Butantan é inspecionado periodicamente de forma conjunta pelas Autoridades Sanitárias: Federal (Anvisa), Estadual (Centro de Vigilância Sanitária- CVS) e Municipal (Coordenadoria de Vigilância em Saúde- Covisa) de São Paulo, e sua certificação vigente foi publicada por meio da RE n° 2.101 de 29/06/2020. A próxima inspeção sanitária de rotina está agendada para a semana 08-12 de fevereiro de 2021, e seu escopo inclui as áreas para o processamento da Coronavac®.
- Considerando a documentação apresentada no presente pedido, bem como na primeira autorização de uso emergencial, a inspeção realizada pela Anvisa no período de 30/11 a 04/12/2020, nas instalações da fabricante Sinovac Life Sciences Co., Ltd., e o histórico de inspeções regulatórias da Anvisa e autoridades locais nas instalações do Instituto Butantan, para as atividades de envase e acondicionamento, o parecer da GGFIS indica que as informações prestadas cumprem as Boas Práticas de Fabricação para justificar o uso emergencial da vacina.

Do Plano de Gerenciamento de Risco:

- Segundo avaliação da GGMON, o Plano de Gerenciamento de Risco (Versão 3.2) no âmbito dos requisitos de Farmacovigilância, se apresenta em conformidade com o Guia n° 42/2020, a RDC n° 444/2020, a RDC n° 406/2020 e a IN n° 63/2020. Desta forma, as medidas adotadas para o gerenciamento de risco da vacina indicam ser compatíveis para o perfil de segurança conhecido até o momento.
- O monitoramento do uso desta vacina poderá possibilitar a identificação de novos riscos e a necessidade de ações de minimização de risco pós-autorização.
- Estudos complementares pós-autorização são fundamentais principalmente para avaliar o perfil de segurança em populações ou subgrupos não contemplados nos ensaios clínicos fase III, populações estas que podem vir a ser vacinadas por definição do Programa Nacional de Imunização - PNI.

Da Qualidade, Eficácia e Segurança:

- Quanto à eficácia e segurança, seguem as mesmas considerações já relatadas no VOTO N° 6/2021/SEI/DIRE2/ANVISA.
- Considerando o cenário de pandemia e diante dos dados e esclarecimentos apresentados na submissão deste segundo pedido de uso emergencial, entende-se que estes são suficientes para dar suporte à autorização para a apresentação multidose da vacina adsorvida covid-19 (inativada), e para o processo de envase do Instituto Butantan. Para a apresentação multidose, foi aprovado pela GGMed o prazo de validade provisório

de 12 meses. Entretanto, há necessidade do envio periódico dos resultados dos estudos de estabilidade em andamento, estabilidade em uso e comunicação imediata à Anvisa de qualquer não conformidade identificada nos resultados desses estudos.

- Após a avaliação dos pareceres da Gerência Geral de Medicamentos e Produtos Biológicos-GGMED, da Gerência-Geral de Fiscalização e Inspeção Sanitária-GGFIS e da Gerência-Geral de Monitoramento de Produtos Sujeitos à Vigilância Sanitária-GGMON, permitiu a esta relatoria concluir que, ressalvadas algumas incertezas ainda existentes pelo estágio de desenvolvimento da vacina em apreço, os benefícios conhecidos e potenciais da vacina superam os riscos. Entretanto, a vacina Coronavac fabricada pela Sinovac/Butantan atende aos critérios necessários de qualidade, segurança e eficácia para o uso emergencial.

Da mesma forma, como na aprovação anterior, faço a ressalva a um ponto crítico relacionado à vacina Coronavac, que requer abordagem complementar quanto a imunogenicidade.

Deste modo, está mantido o Termo de Compromisso que foi firmado entre a Agência e o Instituto Butantan, determinando que, até o dia 28 de fevereiro de 2021, os resultados dos estudos de imunogenicidade sejam apresentados à ANVISA, 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. Tal informação é essencial para conclusão quanto a duração da resposta imunológica nos indivíduos vacinados.

As demais evidências analisadas até o momento pela Agência indicam que a aprovação da requerida autorização apresenta relação benefício x risco favorável, mesmo considerando as incertezas inerentes a este processo.

Baseado nas diretrizes regulatórias para a autorização de uso emergencial, o Instituto Butantan deve continuar a gerar dados para permitir o registro sanitário na Anvisa tão logo possível, que avaliará dados de qualidade e 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 disponibilização 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.

Assim, mesmo em um cenário de incertezas, uma vacina contra Covid 19 segura, capaz de prevenir e reduzir a mortalidade e a morbidade causadas por esta doença, pode ser autorizada para uso emergencial, em especial pelo contexto dessa pandemia, onde há poucos tratamentos de suporte disponíveis e não há medicamentos registrados na Anvisa com indicação específica para o tratamento da COVID-19. Não obstante, entendo ser importante registrar os esforços dos médicos em buscar alternativas para seus pacientes e do setor farmacêutico em manter o abastecimento dos medicamentos utilizados no manejo clínico dos pacientes com a COVID-19.

Volto a considerar que os efeitos de uma vacina eficaz no curso da pandemia de SARS-CoV-2 são complexos e há muitos cenários potenciais após a implantação. 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.

No contexto dessa avaliação, o Instituto Butantan deve:

1. manter contato com a Anvisa para fornecer informações e instruções adequadas para o armazenamento, distribuição e uso da vacina, garantindo a sua qualidade, estabilidade e eficácia, o uso seguro e eficiente;
2. enviar periodicamente os resultados dos estudos de estabilidade em andamento, estabilidade em uso e comunicar imediatamente a Anvisa sobre qualquer não conformidade identificada nos resultados;
3. aguardar a liberação pelo Instituto Nacional de Controle da Qualidade em Saúde -INCQS dos lotes da vacina Coronavac, envasados no Instituto Butantan. O INCQS possui a responsabilidade de liberação de lote de vacinas utilizados no Brasil, por meio da realização de avaliações e a emissão de certificados, tanto no segmento público, quanto no privado;
4. garantir que todo o ciclo de vida da vacina esteja em conformidade, que os lotes tenham sido produzidos e liberados, de acordo com as boas práticas de fabricação e controle para a produção da vacina e do insumo farmacêutico ativo;
5. garantir a continuidade dos ensaios clínicos fase III e o acompanhamento dos voluntários;
6. realizar as atualizações na bula, as quais são necessárias para o uso racional da vacina, em especial, as informações referentes ao manuseio pelo profissional de saúde da apresentação multidoso, sua conservação e estabilidade em uso.
7. adotar uma farmacovigilância robusta e contínua capaz de identificar as queixas técnicas, as reações adversas e os sinais que podem comprometer a segurança;
8. cumprir integralmente as determinações estabelecidas neste voto e no termo de compromisso assinado anteriormente; e
9. solicitar o registro sanitário.

Após toda a contextualização relacionada aos pedidos de autorização de uso emergencial das vacinas contra a Covid-19, repiso 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. Os especialistas divergem quanto ao risco em prolongar o intervalo entre as doses, alguns defendem que aumentar o intervalo pode acelerar o surgimento de cepas mutantes ou criar um pool de pessoas subimunes que podem ter anticorpos suficientes para retardar o vírus e evitar o desenvolvimento de sintomas. Entretanto, no campo da atuação regulatória, temos que não há estudos e dados suficientes para afirmar que os benefícios de ampliar o intervalo das doses da vacina Coronavac, estabelecido na bula, superam os riscos. 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.

No escopo da presente deliberação, chamo especial atenção na alteração da apresentação desta vacina envasada pelo Instituto Butantan. Enquanto a

autorização temporária de uso emergencial concedida pela Anvisa no último domingo, 17 de janeiro, se referia a apresentação de monodose em frasco-ampola, a decisão aqui em apreço se refere a vacinas envasadas em frasco-ampola multidose, contendo 10 doses em cada unidade. A ressalva nesse momento é especialmente relevante para que o Programa Nacional de Imunização alerte e oriente os profissionais de saúde que aplicarão a vacina, de modo que cada indivíduo venha a receber somente a dose exata e necessária para os fins que a imunização se propõe.

Nesse contexto, ressalto ainda as condições de transporte e armazenamento. A vacina adsorvida covid-19 (inativada) deve ser armazenada e transportada sob refrigeração, entre +2°C e +8°C, protegida da luz. A vacina não deve ser congelada. Após aberta, deve seguir as orientações da bula.

Vale lembrar que, caso venha a ser autorizada por esta Diretoria Colegiada, a autorização temporária para uso emergencial não é permissão para a introdução no mercado para fins de comercialização, distribuição e uso, ou seja, mais uma vez, não estamos tratando de concessão de registro sanitário, conforme expresso na Lei n° 6.360/1976. Assim, eventual violação da condição da autorização de uso emergencial está sujeita às penalidades previstas na Lei n° 6.437/77, conforme legislação que confere as responsabilidades aos titulares das autorizações.

De maneira adicional, é preciso frisar que nesse processo de autorização de uso emergencial, o Instituto Butantan deve a todo tempo fornecer prontamente à Anvisa quaisquer outros dados, recomendações ou orientações que sejam gerados nas suas respectivas instituições, ou que de outra forma cheguem ao seu conhecimento, que sejam relevantes para a contínua avaliação do perfil de benefício x risco da vacina. Assim, a instituição deverá responder, em tempo previamente estabelecido, a todas as solicitações da Anvisa para fornecimento de dados adicionais relacionados ao processo de fabricação, eficácia, segurança e qualidade da vacina.

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.

Ressalta-se que esta autorização, caso aprovada pela DICOL, será válida até que seja expressamente retirada pela Anvisa ou mediante a emissão de uma autorização de uso, distribuição e comercialização completa, ou seja, o registro sanitário.

A decisão a ser deliberada nesta reunião pública da Diretoria Colegiada, demonstram nosso constante compromisso com a saúde e a vida do povo brasileiro. Conforme foi registrado nesta semana com o início da vacinação no país, ressaltando que no contexto da imunização, no Brasil ninguém pode ficar para trás, pois somos uma só nação.

3. **Voto**

Quanto a esta solicitação, realizada pelo Instituto Butantan da vacina Coronovac, **VOTO PELA APROVAÇÃO TEMPORÁRIA** do seu uso emergencial, na especificidade que diferencia da Autorização anterior, que seja, a etapa do processo produtivo de envase em linha de produtos estéreis, para obtenção do produto terminado.

Reforço que as manifestações de aprovação exaradas por esta relatoria se estendem à vacina importada pronta da Sinovac Life Sciences Co. Ltd, e à vacina a granel formulada e estéril, importada da Sinovac Life Sciences Co. Ltd para

envase e acondicionamento no Instituto Butantan.

Adicionalmente, manifesto-me pela aprovação de eventuais novos pedidos de uso emergencial nos moldes aprovados até o momento, ou seja, as vacinas sendo importadas prontas da Sinovac, ou o granel da vacina formulada e estéril, sendo importado da Sinovac para envase e acondicionamento no Instituto Butantan. Entretanto, eventuais alterações nestas configurações devem passar por nova análise das áreas técnicas da ANVISA.

Esta aprovação temporária está condicionada às Cláusulas estabelecidas no Termo de Compromisso já assinado e publicado no Diário Oficial da União na data de 17/01/2021.

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



Documento assinado eletronicamente por **Meiruze Sousa Freitas, Diretora**, em 22/01/2021, às 17:14, 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 **1305622** e o código CRC **A9552870**.