

PARECER Nº 3/2021/SEI/COINS/GIMED/GGFIS/DIRE4/ANVISA

Processo nº 25351.901231/2021-16

Interessado: **Instituto Butantan**

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

PARECER PÚBLICO

USO EMERGENCIAL

CORONAVAC® (vacina inativada)

Covid-19

1. Relatório

Este parecer descreve a análise da GGFIS quanto à segunda solicitação de uso emergencial protocolada pelo Instituto Butantan em 18/01/2021 (expediente 0233082/21-2), com relação à adequabilidade dos seguintes itens do guia 42/2020, dentro da atribuição desta área de inspeção:

VI - Informações sobre qualidade e tecnologia farmacêutica, para substância ativa e produto terminado, incluindo pelo menos:

(...)

d) Descrição do processo de fabricação identificando parâmetros críticos de processo, atributos críticos de qualidade e testes dos controles em processo;

(...)

j) Descrição dos processos de esterilização e filtração estéril, bem como estudos de validação; e

(...)

XIV - Lista contendo todos os locais onde a vacina está ou será fabricada, e as seguintes documentações relacionadas às Boas Práticas de Fabricação (BPF) do(s) local(is) de fabricação:

a) Arquivo Mestre da Planta (AMP) ou Site Master File (SMF);

b) Relatório de inspeção emitido por autoridade participante do PIC/S;

c) Validação de processo;

d) Gerenciamento de risco com relação à contaminação cruzada decorrente da inclusão do produto na linha.

A primeira solicitação de uso emergencial foi aprovada em reunião extraordinária da Dicol no dia 17/01/2021, relativa a doses fabricadas integralmente (desde o insumo farmacêutico ativo - IFA - até a vacina terminada) na Sinovac Life Sciences Co., Ltd., localizada no endereço No. 21, Tianfu Street, Daxing Biomedicine Industrial Base of Zhongguancun Science Park, Daxing District, Pequim, República Popular da China, com o produto apresentado em unidades monodose. Já o presente pleito se refere à importação de bolsas de 200 L da vacina formulada e já estéril, fornecidas pela Sinovac, a serem envasadas e embaladas no Instituto Butantan, na apresentação frasco-ampola multidose.

A fabricante chinesa supracitada se encontra devidamente certificada quanto ao

cumprimento das BPF na produção de CoronaVac®, conforme Resoluções RE 5.299 e RE 5.300 de 21/12/2020. O Instituto Butantan é inspecionado sistematicamente de forma conjunta pelas Autoridades Sanitárias Federal (Anvisa), Estadual (CVS) e Municipal (Covisa) de São Paulo, e sua certificação vigente foi publicada através da RE 2.101 de 29/06/2020. Nos últimos cinco anos, houve inspeções em 13-24/07/15, 16-18/12/15, 10-11/03/16, 31/07 - 04/08/17, 20-24/08/18, 27-30/08/18, 07/11/18, 28-31/01/19 e 26-30/08/19. A próxima inspeção sanitária de rotina ocorrerá na frequência estabelecida pelos procedimentos do Sistema Nacional de Vigilância Sanitária e seu escopo incluirá as áreas para o processamento da CoronaVac® e os demais produtos no portfólio do Instituto, como soros hiperimunes e vacina influenza.

2. Análise

Item VI d - Descrição do processo de fabricação identificando parâmetros críticos de processo, atributos críticos de qualidade e testes de controle em processo

A descrição do processo fabril com seus devidos parâmetros críticos de processo, atributos críticos de qualidade e controles em processo foi apresentada anteriormente por aditamento de 10/12/2020, considerando as etapas de obtenção do IFA até a vacina terminada. A documentação está de acordo com o que foi verificado durante a inspeção *in loco* pela equipe da Anvisa entre 30/11 - 04/12/2020 na Sinovac Life Sciences Co., Ltd.

Para o presente pedido de uso emergencial, aplicam-se apenas as etapas para obtenção do produto terminado (linha de medicamentos estéreis): envase, inspeção visual e recravação (adição do selo de alumínio). Outras atividades efetuadas no Instituto Butantan, e devidamente certificadas pelas inspeções periódicas, compreendem a recepção de matérias-primas, esterilização e despirogenização de materiais, rotulagem, embalagem secundária, controles em processo, testes laboratoriais, armazenamento e expedição de produtos terminados.

Item VI j - Descrição dos processos de esterilização e filtração estéril, bem como estudos de validação

O parecer do primeiro pedido de uso emergencial foi favorável aos estudos de validação dos filtros esterilizantes empregados na Sinovac Life Sciences Co., Ltd.

Na presente solicitação, o granel da vacina formulada já será recebido estéril, seguindo diretamente para envase sem necessidade de filtração no Instituto Butantan.

Item XIV - Lista contendo todos os locais onde a vacina está ou será fabricada, e as seguintes documentações relacionadas às Boas Práticas de Fabricação (BPF) do(s) local(is) de fabricação

Para o presente pedido de uso emergencial, a Sinovac Life Sciences Co., Ltd. irá enviar bolsas de 200 L contendo a vacina formulada e estéril para envase nas linhas 1 e 2 do prédio 41 do Instituto Butantan. Ambos os fabricantes estão devidamente certificados para estas atividades junto à Anvisa.

Item XIV a - Arquivo Mestre da Planta (AMP) ou *Site Master File* (SMF)

Como já apresentado anteriormente, o AMPs da Sinovac e do Butantan apresenta as informações relevantes destas fabricantes, suas atividades e áreas fabris, em conformidade ao modelo preconizado pela Anvisa e PIC/S.

Item XIV b - Relatório de inspeção emitido por autoridade participante do PIC/S

Estão disponíveis os relatórios de inspeção atualizados emitidos pela Anvisa para a Sinovac Life Sciences Co., Ltd, incluindo a produção completa da vacina; e para o Instituto Butantan, contemplando a linha de produtos estéreis relevante à CoronaVac®.

Item XIV c - Validação de processo

A validação do processo fabril, desde a obtenção do IFA biológico até o granel da vacina formulada, etapas realizadas na Sinovac Life Sciences Co., Ltd., já foi analisada no primeiro pedido de uso emergencial da vacina. A validação apresentada no presente pedido se refere ao envase na linha 1 do prédio 41 do Butantan, conforme protocolo e relatório relativos a três lotes consecutivos.

Foram descritos os parâmetros críticos e não críticos de processo, atributos críticos de qualidade e os controles em processo. Uma análise de risco apresentou o comparativo entre as linhas de envase 1 e 2 para que os resultados da primeira sejam aplicados à segunda. A validação de processo concorrente na linha 2 será acompanhada na próxima inspeção sanitária de rotina.

A simulação do processo asséptico, ou *media fill*, foi executada conforme os protocolos previamente apresentados e aprovados para as linhas 1 e 2. O relatório teve como escopo o processo de envase asséptico em frascos-ampola, contemplando as etapas de envase, recravação, inspeção visual e incubação das unidades envasadas. De forma geral, o conjunto dos dados e dos resultados finais mostraram-se aceitáveis na medida em que não foram reportadas unidades contaminadas pós-incubação.

Item XIV d - Gerenciamento de risco com relação à contaminação cruzada decorrente da inclusão do produto na linha

O gerenciamento de risco com relação à contaminação cruzada, decorrente da inclusão de novo produto a linha de envase, foi realizado através de um Plano de Validação já apresentado anteriormente a esta Agência. Cumpre ressaltar que foram avaliados os riscos inerentes, identificados e mapeados durante a etapa de envase asséptico da vacina Covid-19, o que disparou a necessidade de realização de nova validação de limpeza, a qual foi realizada consoante às diretrizes de seu respectivo protocolo e relatório.

A fabricante documentou um conjunto de dados relevantes para comprovar a eficácia dos procedimentos de limpeza aprovados, considerando os agentes de limpeza e sanitizantes, seguindo ciclo específico de limpeza, para a relação de equipamentos e utensílios relevantes, e desta forma, demonstrar a mitigação do risco a um nível aceitável de uma possível contaminação cruzada entre produtos da linha multipropósito (não dedicada).

Oportuno e importante salientar que os detalhes destes estudos, inclusos os dados brutos, metodologias analíticas e demais informações BPF-relevantes, serão avaliadas e discutidas amiúde quando da próxima inspeção sanitária de rotina.

3. Conclusão

Considerando a documentação apresentada no presente expediente nº 0233082/21-2, bem como na primeira autorização de uso emergencial (exp. 0091105/21-4) e na inspeção realizada pela Anvisa entre 30/11 - 04/12/2020 nas instalações da fabricante Sinovac Life Sciences Co., Ltd., e ainda tendo em vista o histórico de inspeções regulatórias da Anvisa e autoridades locais nas instalações do Instituto Butantan, para as atividades de envase e acondicionamento, é parecer desta GGFIS que as informações prestadas sugerem um cumprimento aceitável das BPF para justificar o uso emergencial da vacina, no atual cenário pandêmico e de calamidade em saúde pública.

Adicionalmente, nos manifestamos pela aprovação de eventuais novos pedidos de uso emergencial nos moldes aprovados até o momento, ou seja, a CoronaVac® sendo importada pronta para uso diretamente da Sinovac Life Sciences Co., Ltd, ou o granel da vacina formulada e estéril importado da Sinovac Life Sciences Co., Ltd para envase e acondicionamento no Instituto Butantan. Eventuais alterações nestas configurações devem passar por nova análise desta área técnica de inspeção, como uma possível importação do insumo ativo para realizar etapas adicionais de formulação e filtração esterilizante no Butantan. De forma semelhante, a incorporação da produção do insumo ativo no Butantan, dentro dos trâmites da transferência de tecnologia, deve ser autorizada após nova inspeção sanitária com este escopo.

À consideração superior.



Documento assinado eletronicamente por **Rodrigo Martins Bretas, Especialista em Regulação e Vigilância Sanitária**, em 21/01/2021, às 19:39, 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.



Documento assinado eletronicamente por **Julia Diniz Calatrone, Gerente de Inspeção e Fiscalização Sanitária de Medicamentos e Insumos Farmacêuticos Substituto(a)**, em 21/01/2021, às 19:42, 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.



Documento assinado eletronicamente por **Thaila Coradassi de Almeida, Coordenador(a) de Inspeção e Fiscalização Sanitária de Insumos Farmacêuticos Substituto(a)**, em 21/01/2021, às 19:44, 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.



Documento assinado eletronicamente por **Alessandra Paixao Dias, Gerente-Geral de Inspeção e Fiscalização Sanitária Substituto(a)**, em 21/01/2021, às 20:13, 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.



Documento assinado eletronicamente por **Pedro Henrique Silvano da Silva, Especialista em Regulação e Vigilância Sanitária**, em 22/01/2021, às 07:09, 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 **1304251** e o código



CRC 477C2988.

Referência: Processo nº 25351.901231/2021-16

SEI nº 1304251