



**VOTO Nº 36/2023/SEI/DIRE2/ANVISA**

Processo nº 25351.927429/2022-19

Expediente nº 5064954/22-1

Manifestação técnica relativa à solicitação da empresa Pfizer Brasil Ltda para alteração das condições de Autorização de Uso Emergencial da vacina contra a Covid-19, Comirnaty Bivalente BA4/BA5 referente à ampliação do prazo de validade.

Área responsável: Gerência-Geral de Produtos Biológicos, Radiofármacos, Sangue, Tecidos, Células, Órgãos e Produtos de Terapia Avançada (GGBIO).

Relator: Meiruze Sousa Freitas

**1. Relatório**

Atualmente, a vacina Comirnaty Bivalente BA4/BA5 (Pfizer) está autorizada para uso emergencial para imunização de adultos e adolescentes a partir de 12 anos de idade, desde 22 de novembro de 2022, conforme decisão proferida pela Diretoria Colegiada da Anvisa na 16ª Reunião Extraordinária Pública.

O pleito atual, protocolado pela empresa Pfizer Brasil Ltda, em 16 de dezembro de 2022, sob o expediente nº 5064954/22-1, trata de uma solicitação de ampliação do prazo de validade da vacina Comirnaty Bivalente BA4/BA5, contendo a cepa original do vírus Sars-Cov-2 adicionada da cepa Ômicron BA.4/BA.5 (cepa Wuhan-Hu-1 original + cepa Ômicron BA.4/BA.5), de 12 meses para 18 meses, sob as condições de armazenamento recomendadas.

**Fabricantes atualmente aprovados da vacina Comirnaty Bivalente BA.4/BA.5:**

Plantas envolvidas na fabricação do Insumo Farmacêutico Ativo (IFA)		
Empresas	Responsabilidades	CBPF Anvisa
Biontech Manufacturing Marburg GmbH, Marburg, Alemanha (A.0001497) - Emil-von-Behring-Strasse 76, Gebaude H 28 und H30, 35041, Marburg, Alemanha	Fabricação da substância ativa (transcrição in vitro, digestão por DNase I e Proteinase K, ultrafiltração/diafiltração (UFDf), dispensação da DS).  Testes de liberação e estabilidade (Composição, Teor, Pureza, Impurezas relacionadas ao processo, Segurança).	RE nº 1613, de 20/04/21 – Exp. 1392726/21-2  Inclusão de IFA exp. 4725319/22-8 (RESOLUÇÃO-RE Nº 3.577, DE 27 DE OUTUBRO DE 2022, DOU de 31/10/2022).
Pfizer Ireland Pharmaceuticals (A.000635) - Grange Castle Business Park, Clondalkin, Dublin 22, Irlanda	Fabricação da substância ativa (transcrição in vitro, digestão por DNase I e Proteinase K, ultrafiltração/diafiltração (UFDf), dispensação da DS).  Testes de liberação e estabilidade (Composição, Teor, Pureza, Impurezas relacionadas ao processo, Segurança).	RE nº 1.533, de 11/05/22 e RE nº 2.470 de 01/08/22 – Exp. 4531919/21-1  Inclusão de IFA exp. 4725685224 (RESOLUÇÃO-RE Nº 3.577, DE 27 DE OUTUBRO DE 2022, DOU de 31/10/2022).

<p>Wyeth Biopharma Division of Wyeth Pharmaceuticals LLC, Andover, EUA (A.000633) - One Burt Road, Andover, Massachusetts (MA) 01810, EUA</p>	<p>Fabricação da substância ativa (transcrição in vitro, digestão por DNase I e Proteinase K, ultrafiltração/diafiltração (UFDF), dispensação da DS).</p> <p>Testes de liberação e estabilidade (Composição, Teor, Identidade, Pureza, Impurezas relacionadas ao processo, Segurança).</p>	<p>RE n° 1.644/ANVISA de 23/05/22 – Exp. 4487614/21-0</p> <p>Inclusão de IFA exp. 4726488228 (RESOLUÇÃO-RE N° 3.577, DE 27 DE OUTUBRO DE 2022, DOU de 31/10/2022)</p>
---	--	---

Plantas envolvidas na fabricação do Produto Acabado (Produto estéril: suspensão injetável)		
Empresas	Responsabilidades	CBPF Anvisa
<p>Biontech Manufacturing Marburg GmbH, Marburg, Alemanha (A.0001497) - Emil-von-Behring-Strasse 76, Gebaude H 28 und H30, 35041, Marburg, Alemanha</p>	<p>Produção de LNP e formulação do produto a granel</p> <p>Testes de liberação e estabilidade, incluindo: Tamanho da partícula nanolipídica (LNP), Polidispersidade do LNP, Encapsulamento do RNA, Conteúdo de RNA, Conteúdo de ALC-0315, Conteúdo de ALC-0159, Conteúdo de DSPC, Conteúdo de Colesterol, Identidades de Lipídios, Integridade do RNA, Endotoxina.</p>	<p>Resolução n°1614/ANVISA de 22/04/2021 - (FORMULAÇÃO) - Exp. 1458138/21-6. Produtos estéreis: Suspensões com Preparação Asséptica (formulação).</p>
<p>Pfizer Manufacturing Belgium NV, Puurs, Bélgica (A.000493) - RIJKSWEWEG, 12, PUURS, 2870, Puurs, Bélgica</p>	<p>Produção de LNP e formulação do produto a granel</p> <p>Envase e embalagem (fill and finish) Embalagem Primária</p> <p>Embalagem Secundária</p> <p>Testes de liberação e estabilidade, incluindo: Aparência, Aparência (Partículas Visíveis), Partículas Subvisíveis, pH, Osmolalidade, Tamanho do LNP, Polidispersidade do LNP, Encapsulamento do RNA, Conteúdo de RNA, Conteúdo de ALC-0315, Conteúdo de ALC-0159, Conteúdo de DSPC, Conteúdo de Colesterol, Conteúdo da Embalagem, Identidades de Lipídios, Integridade do RNA, Endotoxina, Esterilidade, Incursão de Corante.</p>	<p>Resolução n°4148/ANVISA de 08/11/2021 - Exp. 1695182/21-9. Produtos estéreis: Pós Liofilizados; Soluções Parenterais de Pequeno Volume com Esterilização Terminal; Soluções Parenterais de Pequeno Volume com Preparação Asséptica; Suspensões com Preparação Asséptica; Suspensões Parenterais de Pequeno Volume com Esterilização Terminal; Suspensões Parenterais de Pequeno Volume com Preparação Asséptica.</p>

<p>Sanofi-Aventis Deutschland GmbH (A.000560), INDUSTRIEPARK HÖCHST- BRÜNINGSTRASSE 50, Alemanha</p>	<p>Envase e embalagem (fill and finish) Embalagem Primária  Embalagem Secundária  Testes de liberação e estabilidade, incluindo: Aparência, Aparência (Partículas Visíveis), Partículas Subvisíveis, pH, Osmolalidade, Conteúdo da Embalagem, Esterilidade.</p>	<p>Resolução n°4635/ANVISA de 13/12/2021 - Exp. 4210157/21-0. Produtos estéreis: Suspensões Parenterais de Pequeno Volume com Preparação Asséptica.</p>
<p>Allergopharma GmbH &amp; Co KG, Alemanha (A.001528) - Hermann-Körner-Straße 52 21465 Reinbek Alemanha</p>	<p>Produção de LNP e formulação do produto a granel</p>	<p>Resolução n° 2629/ANVISA de 15/08/2022 - Exp. 3126434/21-5 (Produtos estéreis (Granel): Suspensões Parenterais de Pequeno Volume com Preparação Asséptica)</p>
<p>Mibe GmbH Arzneimittel, Alemanha (A.001481) - Münchener Straße 15 06796 Brehna Alemanha</p>	<p>Envase e embalagem (fill and finish) Embalagem Primária  Embalagem Secundária  Testes de liberação e estabilidade, incluindo: Aparência, Aparência (Partículas Visíveis), Partículas Subvisíveis, pH, Osmolalidade, Tamanho do LNP, Polidispersidade do LNP, Encapsulamento do RNA, Conteúdo de RNA, Conteúdo de ALC-0315, Conteúdo de ALC-0159, Conteúdo de DSPC, Conteúdo de Colesterol, Conteúdo da Embalagem, Identidades de Lipídios, Integridade do RNA, Endotoxina, Esterilidade, Incursão de Corante.</p>	<p>Resolução n° 759/ANVISA de 18/02/2021 - Exp. 0511773/21-8 alterada pela Resolução n° 2292/ANVISA de 14/06/2021 - Produtos Estéreis: Suspensões Parenterais de Pequeno Volume com Preparação Asséptica</p>

#### **Apresentações aprovadas da vacina Comirnaty Bivalente BA.4/BA.5:**

- Frasco ampola de vidro incolor contendo suspensão de 2,25 mL – 6 doses por frasco.

Cada cepa, tanto do BNT162b2 Original e da Ômicron (BA.4 E BA.5), está presente a aproximadamente 15 µg, totalizando 30 µg de RNA por dose.

- 225 MCG SUS INJ CT 10 FA VD INC X 2,25 ML;
- 225 MCG SUS INJ CT 195 FA VD INC X 2,25 ML.

#### **Dosagem da vacina Comirnaty Bivalente BA.4/BA.5:**

- Cada dose contém 30 µg de RNA em 0,3 mL.

Cada cepa, tanto do BNT162b2 Original e da Ômicron (BA.4 E BA.5), está presente a aproximadamente 15 µg, totalizando 30 µg de RNA por dose, a vacina bivalente é formulada em Tris/sacarose, o produto acabado é administrado sem diluição.

#### **Indicação da vacina Comirnaty BA.4/BA.5:**

Comirnaty® Bivalente cepa original + BA.4/BA.5 (15/15 mcg)/dose é indicada para a imunização ativa para prevenir a doença COVID-19 causada pelo SARS-CoV-2 em indivíduos com idade igual ou superior a 12 anos que tenham recebido anteriormente pelo menos um esquema de vacinação primária contra COVID-19.

#### **Posologia da vacina Comirnaty BA.4/BA.5:**

Comirnaty® Bivalente cepa original + BA.4/BA.5 é indicada apenas para dose de reforço, para indivíduos que receberam pelo menos um esquema de imunização primária anteriormente. Em indivíduos com 12 anos ou mais, a Comirnaty® Bivalente cepa original + BA.4/BA.5 pode ser administrada como dose de reforço a partir de 3 meses após a série primária de vacina COVID-19 ou da administração de um reforço anterior por uma vacina COVID-19.

#### **Prazo de validade atualmente aprovado para a vacina Comirnaty BA.4/BA.5:**

Quando estocada de -80°C a -60°C ou de -90°C a -60°C, o prazo de validade aprovado inicialmente foi de 12 meses.

Para dar suporte à avaliação da ampliação de prazo de validade da vacina Comirnaty bivalente BA.4/BA.5, foi solicitada manifestação da Gerência de Produtos Biológicos – GPBIO/GGBIO.

## **2. Análise**

A Gerência de Produtos Biológicos emitiu o Parecer Técnico (SEI nº 2219112) e o DESPACHO Nº 17/2023/SEI/GPBIO/GGBIO/DIRE2/ANVISA (2219113).

A GPBIO informou que para dar suporte à avaliação e conclusão sobre a qualidade da vacina Comirnaty Bivalente BA.4/BA.5, foram analisados diferentes estudos apresentados pela empresa, dos quais destaque:

- Condições de armazenamento e prazo de validade propostos;
- Protocolo de estabilidade pós-registro atualizado;
- Certificado de Boas Práticas de Fabricação válido emitido pela Anvisa para o(s) fabricante(s) do produto terminado e seus intermediários;
- Dados completos de estabilidade de longa duração cobrindo o prazo de validade proposto para pelo menos três lotes do produto terminado fabricados em escala comercial.

Segundo a avaliação da GPBIO/GGBIO, de acordo com os dados de estabilidade avaliados o prazo de validade comercial proposto para o produto terminado, formulação monovalente Tris/Sucrose (Original), é de 18 meses, quando armazenado nas condições de armazenamento pretendidas de -90 a -60°C. Este prazo de validade é suportado por dados de estabilidade em tempo real de 18 meses de lotes de estabilidade primários do produto terminado.

Os dados de estabilidade gerados para os lotes do produto terminado, formulação monovalente Tris/Sucrose (Original), também dão respaldo às condições adicionais de armazenamento de 5 ± 3°C por até 3 meses, dentro do prazo de validade de 18 meses, dando suporte às condições de armazenamento subsequentes de 2 a 8°C por até 10 semanas no ponto de uso.

Os dados de estabilidade do produto terminado, formulação monovalente Tris/Sucrose (Original), são usados para dar suporte à extensão do prazo de validade da vacina bivalente BA.4/BA.5.

O prazo de validade pleiteado para a vacina bivalente BA.4/BA.5 está baseado em:

- O prazo de validade para o produto terminado, formulação monovalente Tris/Sucrose (Original), o qual se baseia em dados de estabilidade obtidos na condição de armazenamento pretendida (-90 a -60°C), bem como nas condições de armazenamento aceleradas (-20 ± 5°C e 5 ± 3°C), durante os estudos de estabilidade primária; e
- Em dados de estabilidade de até 1 mês para os lotes de suporte e lotes confirmatórios em escala real do produto terminado da vacina bivalente BA.4/BA.5 na condição de armazenamento pretendida (-90 a

-60°C), bem como nas condições de armazenamento aceleradas ( $5 \pm 3^\circ\text{C}$ ).

Destaca-se que estes estudos de estabilidade estão atualmente em andamento e dados adicionais dos estudos de estabilidade da vacina bivalente BA.4/BA.5 deverão ser fornecidos para confirmar o prazo de validade estabelecido de 18 meses. Os estudos de estabilidade em andamento da vacina monovalente serão usados para estender o prazo de validade da vacina bivalente BA.4/BA.5 com base na aceitabilidade dos dados.

O prazo de validade para a vacina bivalente BA.4/BA.5 é o mesmo da vacina monovalente original (formulação Tris/Sacarose), sendo de 18 meses quando armazenado a -90 a -60°C. O prazo de validade também inclui uma tolerância para armazenamento de curto prazo a  $5 \pm 3^\circ\text{C}$  por até 10 semanas (sem exceder o prazo de validade).

Os lotes da vacina bivalente colocados em estabilidade estão sendo monitorados de acordo com os protocolos de estabilidade aprovados, para confirmar o prazo de validade quando armazenados nas condições de armazenamento pretendidas de -90 a -60°C.

Todos os testes foram realizados usando metodologia analítica e especificações apropriadas em vigor no momento do teste. Os procedimentos analíticos usados nos programas de estabilidade foram desenvolvidos para monitorar a composição, concentração, pureza, segurança e atributos gerais de qualidade da vacina.

Dois lotes confirmatórios em escala comercial da vacina bivalente e um lote clínico de suporte foram inseridos no programa de estabilidade e monitorados de acordo com os protocolos aprovados.

O prazo de validade proposto da vacina bivalente BA.4/BA.5 (Original e Ômicron (BA.4/BA.5)) é de 18 meses quando armazenado na temperatura recomendada de -90 a -60°C, incluindo armazenamento de curto prazo a  $5 \pm 3^\circ\text{C}$  por até 10 semanas (dentro do prazo de validade de 18 meses). O racional abaixo fornece a justificativa para esse prazo de validade solicitado.

O prazo de validade é estabelecido com base nos resultados atualmente disponíveis de estudos de estabilidade primária conduzidos no produto terminado da vacina original (formulação Tris/Sacarose).

Os seguintes dados de estabilidade do produto terminado são considerados como suporte para estabelecer o perfil de estabilidade da vacina:

- Dados de estudos acelerados, de estresse térmico e de baixa temperatura realizados com a vacina original (formulação Tris/Sucrose) projetados para seguir as diretrizes do ICH para estabilidade do produto terminado;

- Estudos de estabilidade acelerada e de longo prazo conduzidos com a vacina bivalente (Original e Ômicron BA.1);

- Estudos de estabilidade acelerada e de longo prazo conduzidos em lotes clínicos e confirmatórios da vacina bivalente [Original e Ômicron (BA.4/BA.5)] confirmarão o prazo de validade estabelecido.

Os dados dos estudos de estabilidade da vacina bivalente [Original e Ômicron (BA.4/BA.5)] serão fornecidos no futuro para confirmar o prazo de validade estabelecido do produto terminado. Os estudos de estabilidade em andamento na vacina original serão usados para estender o prazo de validade da vacina bivalente [Original e Ômicron (BA.4/BA.5)] com base na aceitabilidade dos dados.

Após a aprovação, no mínimo um lote da vacina bivalente BA.4/BA.5 será inserido no programa de estabilidade comercial na condição de armazenamento de longo prazo de -90 a -60°C a cada ano em que a vacina for fabricada.

A falta de dados completos de estabilidade de lotes do produto terminado – vacina bivalente BA4/BA.5 – pelo período de 18 meses foi considerada tecnicamente justificada, já que se trata da mesma plataforma (mRNA), mesma formulação Tris-Sucrose e com dados disponíveis de estabilidade de longa duração (até 1 mês) e acelerada (até 1 mês) com mesmo perfil da vacina original.

Considerando os dados disponíveis até o momento, a GPBIO concluiu que a relação benefício-risco é favorável.

Considerando o contexto do uso emergencial, a documentação relacionada à ampliação de validade da Comirnaty® Bivalente BA.4/BA.5 foi considerada satisfatória, atendendo à RDC 688/2022, com relação aos itens de competências da GPBIO. Para o registro da vacina Comirnaty® Bivalente BA.4/BA.5, dados complementares ainda deverão ser apresentados à Anvisa. Cabe ressaltar que novas exigências podem ser exaradas para permitir o registro.

A empresa ressaltou que o prazo de validade de 18 meses seria aplicável a todos os lotes do produto, incluindo os lotes fabricados antes da aprovação desta mudança. A GPBIO entende que esta estratégia é tecnicamente viável e sugere que seja deliberada juntamente com a ampliação do prazo de validade.

Para aplicação do prazo de validade de 18 meses a todos os lotes da vacina Comirnaty Bivalente BA.4/BA.5 já importados ou a serem importados, ainda que estejam com a validade impressa diferente, a empresa deve adotar as mesmas medidas de comunicação e divulgação dos números de lote e prazos de validade que já implementou para as vacinas Comirnaty monovalentes, incluindo as comunicações ao Ministério da Saúde, Carta aos Profissionais de Saúde, divulgação e atualização da listagem de lotes com prazo de validade ampliado para 18 meses no portal eletrônico da empresa Pfizer ([www.pfizer.com.br](http://www.pfizer.com.br)) e no portal eletrônico Comirnaty Education ([www.comirnatyeducation.com.br](http://www.comirnatyeducation.com.br)).

Essa é a análise do pleito em questão, passo ao voto.

### 3. Voto

Por todo exposto, Voto pela **APROVAÇÃO** para da ampliação do prazo de validade da **vacina Comirnaty Bivalente BA.4/BA.5 para 18 meses**, a partir da data de fabricação, dentro das condições de armazenamento aprovadas, quando armazenado na temperatura recomendada de -90 a -60°C, incluindo armazenamento de curto prazo a  $5 \pm 3^\circ\text{C}$  por até 10 semanas (dentro do prazo de validade de 18 meses).

Para os lotes da vacina Comirnaty Bivalente BA.4/BA.5 fabricados e rotulados antes desta deliberação, **que estejam com rotulagem impressa diferente dos 18 meses aqui aprovados, AUTORIZO a aplicação do prazo de validade de 18 meses**, desde que a empresa implemente as devidas comunicações sobre os lotes importados, suas datas de fabricação e prazos de validade ao Ministério da Saúde, aos profissionais de saúde envolvidos na aplicação das vacinas e aos cidadãos.

Os lotes da vacina bivalente Comirnaty BA.4/BA.5 deverão ser distribuídos acompanhados de carta explicativa pelo Programa Nacional de Imunização (PNI), informando sobre a ampliação da validade para 18 meses concedida pela Anvisa.

A empresa deverá ainda incluir as informações sobre a vacina bivalente Comirnaty BA.4/BA.5 no seu portal eletrônico Pfizer e no portal eletrônico Comirnaty Education, mantendo atualizadas as informações sobre a listagem de lotes disponíveis no Brasil e os respectivos prazos de validade, para consulta dos cidadãos e profissionais de saúde.

Este é o meu voto que submeto à deliberação da Diretoria Colegiada.

Dessa forma, solicito a inclusão em Circuito Deliberativo para a deliberação pela Diretoria Colegiada.



Documento assinado eletronicamente por **Meiruze Sousa Freitas, Diretora**, em 06/02/2023, às 14:29, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no § 3º do art. 4º do Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020 [http://www.planalto.gov.br/ccivil\\_03/\\_ato2019-2022/2020/decreto/D10543.htm](http://www.planalto.gov.br/ccivil_03/_ato2019-2022/2020/decreto/D10543.htm).



A autenticidade deste documento pode ser conferida no site <https://sei.anvisa.gov.br/autenticidade>, informando o código verificador **2242540** e o código CRC **55F1B282**.