

VOTO Nº 60/2022/SEI/DIRE4/ANVISA

Processo nº 25351.907541/2022-25

Expediente nº 1467103/22-5

Analisa a solicitação de autorização para distribuição, por excepcionalidade, de 10.000.000 (dez milhões) de doses da vacina Covid-19 (recombinante) fabricadas pela Fundação Oswaldo Cruz – Fiocruz.

Área responsável: GGFIS/GGMED

Relator: Rômison Rodrigues Mota

1. Relatório

Trata-se da solicitação de excepcionalidade protocolada pela Fundação Oswaldo Cruz, através do Ofício nº 135/2022/DIBIO/FIOCRUZ/MS (1825666), no qual o Instituto de Tecnologia em Imunobiológicos – Bio-Manguinhos, Unidade Técnico-Científica da Fundação Oswaldo Cruz – Fiocruz, solicita autorização para **distribuição, por excepcionalidade, de 10.000.000 (dez milhões) de doses da vacina covid-19 (recombinante)** fabricada nas instalações deste Instituto a partir do insumo farmacêutico ativo biológico (IFAB) igualmente fabricada por BioManguinhos no site fabril localizado na Avenida Brasil, 4365, Manguinhos, Rio de Janeiro/RJ.

A solicitação, em caráter excepcional deve-se em razão dos lotes do IFAB – 219CDIA001VB e 219CDIA002VB – terem sido produzidos antes da validação do processo de produtivo (pré-PPQ).

A Fiocruz esclareceu que a utilização desses lotes de insumo na produção das 10 milhões de doses da vacina, somente ocorreu após a realização de testes comparativos, entre outubro/2021 e fevereiro/2022, juntamente com a empresa AstraZeneca, que demonstraram a similaridade entre os lotes produzidos em Wuxi – China e os produzidos por Bio-Manguinhos. Relativamente aos lotes produzidos em Wuxi, a empresa AstraZeneca, em fevereiro/2021, realizou, em razão da ausência da validação do processo do IFAB, gerenciamento de risco mediante comparação de sites e processos envolvidos na produção do IFAB, concluindo-se pela similaridade de processos.

Além das ações e constatações descritas, a Fiocruz fez outras considerações para demonstrar a razoabilidade da presente solicitação. Inicialmente, vale lembrar que Bio-Manguinhos, fabricante do IFAB, possui CBPF emitido pela Anvisa, após inspeção *in loco* realizada em 2021. Nesse mesmo sentido, informações sobre as instalações destinadas à produção dos lotes da vacina em questão foram aditadas ao processo de certificação de BPF para a linha de produtos estéreis, incluindo o local de formulação, envase, recravação, revisão dos frascos-ampolas e controle de qualidade, tendo sido avaliadas sem ressalvas.

Tem-se ainda, que a produção da vacina observou, além das normas nacionais e internacionais que regem o tema, os critérios definidos no contrato de transferência de

tecnologia firmado com a empresa AstraZeneca, os quais são também reproduzidos pela empresa em outros sites, com ausência, até o presente momento, de ciência de ocorrências significativas envolvendo a substância ativa e a vacina covid-19 (recombinante).

A Fiocruz frisou que a distribuição da vacina observará também a necessidade de prévia aprovação pelo controle de qualidade, realizada igualmente por Bio-Manguinhos e pelo Instituto Nacional de Controle de Qualidade em Saúde – INCQS. Informou que dados da avaliação de produção em relação aos lotes da vacina acabada apontam para elevadas taxas de rendimento e atendimento às especificações estabelecidas, tanto para o IFAB quanto para o produto acabado.

Com o intuito de auxiliar na análise desta solicitação, os seguintes documentos foram apresentados:

Anexo 1 - Relatório de avaliação de risco – IFA COVID:

Anexo 1.1 – Anexo A – Processo produtivo IFA COVID (DS Production Process)
- Descongelamento e Expansão Celular em Frascos (Thawing and Inoculum Expansion in Shake Flasks);

Anexo 1.2 – Anexo B – Processo produtivo IFA COVID (DS Production Process)
- Clarificação do BVH (BVH Clarification);

Anexo 1.3 – Anexo C – Processo produtivo IFA COVID (DS Production Process)
- Expansão Celular e Biorreação (Upstream);

Anexo 1.4 – Anexo D – Processo produtivo IFA COVID (DS Production Process)
- Purificação (Downstream); e

Anexo 1.5 – Anexo E – Processo produtivo IFA COVID (DS Production Process)
- Preparo de soluções (Solutions Preparation).

Anexo 2 – Certificado de Controle de Qualidade IFA Lote 219CDIA001VB:

Anexo 2.1 – Certificado de Controle de Qualidade IFA Lote 219CDIA001VB – RCA; e

Anexo 2.2 – Certificado de Controle de Qualidade IFA Lote 219CDIA001VB – Agentes Adventícios.

Anexo 3 – Certificado de Controle de Qualidade vacina covid-19 (recombinante) Lote 22IVCD014X.

Anexo 4 – S.2.6.3.3 Comparability Assessment of Clinical Manufacturing Processes 1, 2, and 3.

Anexo 5 – Risk Assessment – Drug Substance.

Anexo 6 – S.2.5.1 Process Validation Overview:

Anexo 6.1 – S.2.5.1 Process Validation Overview;

Anexo 6.2 – S.2.5.2 Validation of the Manufacturing Process at Commercial Production Scale;

Anexo 6.3 – S.2.5.2 Validation of the Manufacturing Process at Commercial Production Scale;

Anexo 6.4 – S.2.5.4 Tangential Flow Filtration Membrane Lifetime; e

Anexo 6.5 – S.2.5.7 Validation of Reprocessing: 0.2 Micron Drug Substance Refiltration

Sendo este o relatório, passo então à análise do pleito.

2. **Análise**

Em resumo, a solicitação de excepcionalidade refere-se à autorização para a distribuição das referidas doses de vacinas Covid-19 (recombinante) produzidas com lotes de substância ativa (insumo farmacêutico ativo biológico - IFAB) fabricados nas instalações do Instituto de Tecnologia em Imunobiológicos – Bio-Manguinhos, previamente à conclusão da validação de processo produtivo, denominados lotes pré-PPQ.

Para subsidiar a avaliação da solicitação em tela por esta Diretoria, a Gerência Geral de Medicamentos e Produtos Biológicos - GGMed e a Gerência Geral de Inspeção e Fiscalização Sanitária - GGFIS foram instadas a se manifestar, por meio do DESPACHO N° 880/2022/SEI/COADI/GADIP/ANVISA (1825905). Destaco a seguir, as **principais considerações técnicas** de cada área.

A GGFIS manifestou-se por meio da NOTA TÉCNICA N° 26/2022/SEI/COINS/GIMED/GGFIS/DIRE4/ANVISA (1832210), onde pontuou o que se segue.

A linha de fabricação do IFAB se encontra certificada, conforme a Resolução n° 1823 de 10/05/2021, considerando a inspeção que indicou satisfatoriedade das condições técnico-operacionais, nos termos da RDC n° 39/2013, vigente no momento da certificação.

Ainda, observou na documentação de protocolo de validação, que esta será realizada desafiando os mesmos parâmetros de controle em processo utilizados na fabricação dos lotes pré-PPQ (incluindo os parâmetros chave), numa abordagem concorrente, que é considerada aceitável, tendo em vista a relação benefício/risco ser favorável aos pacientes.

A GGFIS destacou que não constam na documentação informações sobre eventuais desvios, que tenham ocorrido na fabricação destes lotes e se estes foram totalmente investigados e finalizados. De acordo com as boas práticas de fabricação, a empresa precisa **finalizar as investigações de desvios previamente à liberação do lote para uso**, o que estaria previsto no procedimento de liberação de lotes da Fiocruz, considerando que a empresa se encontra certificada. Assim, a GGFIS sugere reforçar esse ponto junto à Fiocruz, para evitar a liberação dos lotes sem que todos os desvios estejam investigados.

A GGFIS verificou nos certificados de análise enviados, que os **resultados de liberação estão dentro das especificações aprovadas**.

Ponderou ainda, que seria importante a avaliação da GPBio sobre os dados apresentados para suportar a comparabilidade realizada para este local de fabricação do IFA e Produto acabado no registro da vacina. Caso os dados de comparabilidade sejam considerados satisfatórios pelo registro, **trata-se de um fator favorável à liberação dos lotes**.

Por fim, a GGFIS conclui que os dados apresentados indicam que **os lotes informados cumprem com as especificações de qualidade e foram processados em condições satisfatórias de fabricação**, considerando a certificação da empresa.

Já a GGMed, manifestou-se por meio da NOTA TÉCNICA N° 14/2022/SEI/GPBIO/GGMED/DIRE2/ANVISA (1843489), onde passo a destacar as principais considerações.

A inclusão de Bio-Manguinhos como fabricante do IFAB da vacina covid-19 (recombinante) foi objeto de avaliação da GPBio (expediente 4661037/21-5), tendo sido

aprovada em 07/01/2022 (DOU nº 5, RE 35 de 06/01/2022). Paralelamente à inclusão de local, houve algumas alterações de processo, devidamente instruídas junto ao processo de registro (expedientes 0053834/22-5 e 0054068/22-4).

Destaca-se que a Validação do Processo (PPQ) ainda está em execução pela Fiocruz, e os relatórios de validação serão fornecidos pela empresa quando disponíveis, conforme firmado em Termo de Compromisso (expediente 8510318/21-7). Serão avaliadas cada uma das etapas do processo para demonstrar que os parâmetros do processo e os resultados do processo podem ser mantidos dentro dos critérios de aceitação da validação. As etapas de processo a serem validadas são: descongelamento do frasco e expansão do inóculo, biorreator de semente, biorreator de produção, lise celular e digestão com benzonase, clarificação, cromatografia de troca aniônica, filtração de fluxo tangencial, formulação, filtração 0,2µm do granel e congelamento.

Como no expediente inicial de registro da vacina covid-19 (recombinante) da AstraZeneca (0425619/21-1), foi informado pela empresa que na ausência de dados de validação completos, os dados de desempenho do processo disponíveis seriam fornecidos a partir de lotes individuais, incluindo lotes fabricados antes da validação do processo, mas usando o mesmo processo e fabricados nas mesmas instalações dos lotes de validação. Assim, a inclusão de Bio-Manguinhos como fabricante do IFAB da vacina covid-19 (recombinante) seguiu este mesmo racional.

Os lotes fabricados antes da validação de processo foram: lote 219CDIA001VB (pré-PPQ1) e lote 219CDIA002VB (pré-PPQ2), ou seja, os mesmos lotes usados na fabricação das 10.000.000 (dez milhões) doses da vacina covid-19 (recombinante), ora objeto deste pedido de excepcionalidade.

Com o objetivo de avaliar a inclusão da produção do IFAB em Bio-Manguinhos, foi realizada a comparação dos resultados de estabilidade dos parâmetros críticos com os resultados obtidos nos lotes produzidos em WuXi. Essa comparação foi realizada utilizando os dados dos lotes dos estudos de estabilidade de longa duração e acelerado. Avaliando todos os resultados dos lotes produzidos em WuXi (local originalmente aprovado no registro) e em Bio-Manguinhos, a GPBIO afirmou que nenhum resultado atípico foi observado, concluindo que o mesmo mantém o perfil de qualidade do IFAB, estando todos os parâmetros dentro dos valores de especificação. De acordo com os resultados apresentados entre os lotes de WuXi e os lotes de Bio-Manguinhos, os mesmos são comparáveis. Foram comparados 12 lotes de WuXi com os 5 de Bio-Manguinhos (2 lotes pré-PPQ e 3 PPQ).

Adicionalmente, os dados apresentados neste processo indicam que o lote de vacina fabricado com os lotes pré-PPQ de DS (219CDIA001VB e 219CDIA002VB) cumpre com as especificações de qualidade para liberação (Anexo 3 – Certificado de Controle de Qualidade vacina covid-19 (recombinante) Lote 22IVCD014X (1564664) - 1825677).

Desta forma, a GPBIO concluiu ser **viável a distribuição das 10.000.000 (dez milhões) de doses da vacina covid-19 (recombinante)** fabricada nas instalações da Fiocruz a partir do IFAB igualmente fabricado por Bio-Manguinhos (no site fabril localizado na Avenida Brasil, 4365, Manguinhos, Rio de Janeiro/RJ). Contudo, a GPBIO destacou a importância do **cumprimento integral dos itens do Termo de Compromisso (expediente 8510318/21-7)**, firmado pela Fiocruz para apresentação de dados e provas complementares de acordo com o cronograma proposto, dentre eles a conclusão da validação de lotes PPQ do IFAB. Além disso, ressaltou a necessidade de avaliação da estabilidade do lote de vacina produzido com os lotes 219CDIA001VB e 219CDIA002VB do IFAB.

Portanto, depreende-se uma questão principal das análises técnicas

mencionadas, de que os **benefícios são superiores aos riscos** para a aprovação do pleito de excepcionalidade, considerando a importância da celeridade na disponibilização de doses de vacina Covid-19.

Importante destacar, que a análise da GPBIO considerou também a comparabilidade dos atributos críticos de qualidade entre lotes de IFAB fabricados em Wuxi e em Bio-Manguinhos, atendendo a um apontamento feito pela GGFIS. De igual sorte, reforça-se que: a) a validação de processo será realizada desafiando os mesmos parâmetros de controle em processo utilizados na fabricação dos lotes pré-PPQ (incluindo os parâmetros chave), numa abordagem concorrente, que é considerada aceitável; b) os resultados de liberação de lote estão dentro das especificações aprovadas; e c) os dados apresentados indicam que os lotes objeto do pleito cumprem com as especificações de qualidade e foram processados em condições satisfatórias de fabricação.

Ressalto ainda a responsabilidade e o compromisso que a Fiocruz deve ter para garantir a qualidade da vacina em todo o seu ciclo de vida e que os lotes de vacina sejam produzidos e liberados de acordo com as boas práticas de fabricação, além de adotar um sistema de farmacovigilância robusto e contínuo, capaz de identificar as reações adversas e os sinais que podem impactar no perfil de segurança da vacina.

A Fiocruz deverá, prontamente, fornecer à Anvisa quaisquer outros dados, recomendações ou orientações que sejam gerados ou que cheguem ao seu conhecimento, relevantes para a manutenção da relação benefício/risco, bem como para a segurança e condições de uso da vacina.

3. Voto

Diante do exposto e da importância em se disponibilizar doses de vacina Covid-19, considero que **os benefícios superam os riscos** e **VOTO pela aprovação, em caráter excepcional**, para a distribuição das 10.000.000 (dez milhões) de doses da vacina covid-19 (recombinante), fabricadas nas instalações da Fiocruz, utilizando-se lotes de IFAB pré-validação do processo produtivo, nos termos da análise ora realizada.

Reforço que, caso tenham ocorridos desvios durante a fabricação dos lotes, a empresa precisa **finalizar as investigações desses desvios previamente à liberação do lote para uso**.

Destaco também, a importância do **cumprimento integral dos itens do Termo de Compromisso (expediente 8510318/21-7)**, firmado pela Fiocruz para a apresentação de dados e provas complementares, de acordo com o cronograma proposto, dentre eles a conclusão da validação de lotes PPQ do IFAB. Além disso, repisa-se a necessidade de avaliação da estabilidade do lote de vacina produzido com os lotes 219CDIA001VB e 219CDIA002VB do IFAB.

Neste sentido, solicito inclusão em circuito deliberativo para decisão final pela Diretoria Colegiada da ANVISA.

Rômison Rodrigues Mota

Diretor

Quarta diretoria da Anvisa



Documento assinado eletronicamente por **Rômison Rodrigues Mota, Diretor**, em 11/04/2022, às 10:00, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no § 3º do art. 4º do Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020



A autenticidade deste documento pode ser conferida no site <https://sei.anvisa.gov.br/autenticidade>, informando o código verificador **1832930** e o código CRC **B9ED117E**.
