

VOTO Nº 35/2023/SEI/DIRE2/ANVISA

Processo nº 25351.922447/2022-04

Expediente nº 5064846/22-3

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 BA1 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 BA1 (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 5064846/22-3, trata de uma solicitação de ampliação do prazo de validade da vacina Comirnaty Bivalente BA1, contendo a cepa original do vírus Sars-Cov-2 adicionada da cepa Ômicron BA1 (cepa Wuhan-Hu-1 original + cepa Ômicron B.1.1.529), de 12 meses para 18 meses, sob as condições de armazenamento recomendadas.

Fabricantes atualmente aprovados da vacina Comirnaty Bivalente BA1:

	Empresas	CBPF Anvisa
	Biontech Manufacturing Marburg GmbH, Marburg, Alemanha (A.0001497) - Emil-von-Behring- Strasse 76, Gebaude H 28 und H30, 35041, Marburg, Alemanha	RE nº 1613, de 20/04/21 – Exp. 1392726/21-2 RE nº 3242, de 29/09/2022 – inclusão do insumo farmacêutico ativo biológico RNAm codificando a proteína Spike do vírus SARS-CoV-2 (cepas original tozinameran e BA.1.1.529 riltozinameran) - Exp. 4626032/22-2 (http://www.in.gov.br/web/dou/-/resolucao-re-n-3.242-de-29-de-setembro-de-2022-433301594)

<p>Plantas envolvidas na fabricação do Insumo Farmacêutico Ativo (IFA)</p>	<p>Pfizer Ireland Pharmaceuticals (A.000635) - Grange Castle Business Park, Clondalkin, Dublin 22, Irlanda</p>	<p>RE nº 1.533, de 11/05/22 e RE nº 2.470 de 01/08/22 – Exp. 4531919/21-1</p> <p>RE nº 3242, de 29/09/2022 – inclusão do insumo farmacêutico ativo biológico RNAm codificando a proteína Spike do vírus SARS-CoV-2 (cepas original tozinameran e BA.1.1.529 riltozinameran) - Exp. 4625480/22-1 (http://www.in.gov.br/web/dou/-/resolucao-re-n-3.242-de-29-de-setembro-de-2022-433301594)</p>
	<p>Wyeth Biopharma Division of Wyeth Pharmaceuticals LLC, Andover, EUA (A.000633) - One Burt Road, Andover, Massachusetts (MA) 01810, EUA</p>	<p>RE nº 1.644/ANVISA de 23/05/22 – Exp. 4487614/21-0</p> <p>RE nº 3242, de 29/09/2022 – inclusão do insumo farmacêutico ativo biológico RNAm codificando a proteína Spike do vírus SARS-CoV-2 (cepas original tozinameran e BA.1.1.529 riltozinameran) - Exp. 4625771/22-6 (http://www.in.gov.br/web/dou/-/resolucao-re-n-3.242-de-29-de-setembro-de-2022-433301594)</p>
<p>Plantas envolvidas na fabricação do Produto Acabado (Produto estéril: suspensão injetável)</p>	<p>Biontech Manufacturing Marburg GmbH, Marburg, Alemanha (A.0001497) - Emil-von-Behring-Strasse 76, Gebaude H 28 und H30, 35041, Marburg, Alemanha</p>	<p>RE nº 1614/ANVISA de 22/04/2021 - Produtos estéreis: Suspensões com Preparação Asséptica (formulação). Exp.: 1458138/21-6</p>
	<p>Pfizer Manufacturing Belgium NV, Puurs, Bélgica (A.000493) - RIJKSWEG, 12, PUURS, 2870, Puurs, Bélgica</p>	<p>RE nº 4.148/ANVISA de 08/11/2021 – 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. Exp.: 1695182/21-9</p>
	<p>Sanofi- Aventis Deutschland</p>	<p>RE nº 4.635/ANVISA de 13/12/2021 – Produtos estéreis:</p>

GmbH (A.000560),
INDUSTRIEPARK
HÖCHST-
BRÜNINGSTRASSE 50,
Alemanha

Suspensões Parenterais de Pequeno
Volume com Preparação Asséptica. Exp.
4210157/21-0

Apresentações aprovadas da vacina Comirnaty Bivalente BA1:

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

A vacina bivalente é formulada contendo uma proporção aproximada de 1:1 das cepas variantes do BNT162b2 Original e Ômicron (B.1.1.529).

A vacina bivalente será fornecida como dispersão estéril e sem conservantes de nanopartículas lipídicas (LNPs) contendo RNA em tampão crioprotetor aquoso para administração intramuscular.

Dosagem da vacina Comirnaty BA1:

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

Cada cepa, tanto do BNT162b2 Original e do Ômicron (B.1.1.529), está presente a aproximadamente 15 µg, totalizando 30 µg de RNA por dose.

A vacina bivalente na formulação Tris/sacarose será administrada na mesma dose que a vacina Comirnaty original e usará o mesmo sistema de fechamento do recipiente.

Indicação da vacina Comirnaty BA1:

Comirnaty® Bivalente BA.1 (15/15 mcg)/dose de dispersão 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 BA1:

Comirnaty® Bivalente BA.1 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 BA.1 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 BA1:

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 BA1, foi solicitada manifestação da Gerência de Produtos Biológicos – GPBIO/GGBIO.

2. Análise

A Gerência de Produtos Biológicos emitiu o Parecer Técnico (SEI nº 2219114) e o DESPACHO Nº 19/2023/SEI/GPBIO/GGBIO/DIRE2/ANVISA (2219197).

A GPBIO informou que para dar suporte à avaliação e conclusão sobre a

qualidade da vacina Comirnaty Bivalente BA1, foram analisados diferentes estudos apresentados pela empresa, dos quais destaco:

- 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 $5 \pm 3^\circ\text{C}$ 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.1.

O prazo de validade pleiteado para a vacina bivalente BA.1 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 ($-20 \pm 5^\circ\text{C}$ e $5 \pm 3^\circ\text{C}$), durante os estudos de estabilidade primária; e

- Até 6 meses de dados de estabilidade para os lotes clínico e confirmatório do produto terminado da vacina bivalente BA.1 na condição de armazenamento pretendida (-90 a -60°C), bem como nas condições de armazenamento aceleradas ($-20 \pm 5^\circ\text{C}$ e $5 \pm 3^\circ\text{C}$).

Destaca-se que estes estudos de estabilidade estão atualmente em andamento e os dados de tais estudos serão usados para confirmar o prazo de validade da vacina bivalente BA.1. Os estudos da vacina monovalente, formulação Tris/Sucrose (Original), também estão em andamento e serão usados para estender o prazo de validade com base na aceitabilidade dos dados.

O prazo de validade para a vacina bivalente BA.1 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 BA1 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 do medicamento.

Um lote confirmatório de estabilidade da vacina bivalente e um lote adicional de suporte foram inseridos no programa de estabilidade e monitorados de acordo com os protocolos aprovados. O programa de estabilidade é projetado para seguir os Guias ICH para estabilidade de medicamentos (ICH Q1A e ICH Q5C).

A falta de dados completos de estabilidade de lotes do produto terminado, vacina bivalente BA.1, 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 6 meses) e acelerada (até 6 meses) com mesmo perfil da vacina monovalente 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.1 foi considerada satisfatória, atendendo à RDC 688/2022.

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 BA1 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) e no portal eletrônico Comirnaty Education (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 BA1 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 BA1 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 BA1 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 BA1 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.



A autenticidade deste documento pode ser conferida no site <https://sei.anvisa.gov.br/autenticidade>, informando o código verificador **2242521** e o código CRC **071DFA11**.