



COMISSÃO TÉCNICA NACIONAL DE BIOSSEGURANÇA
PARECER TÉCNICO
Setoriais Saúde Humana/Animal
Dr. Sérgio Akira Uyemura

O Relator declara ter incluído Informação Confidencial no corpo deste Parecer?	
X	SIM
	NÃO

Processo SEI nº: 01245.006420/2021-22

Requerente: União Química Farmacêutica Nacional S.A.

CQB: 421/19

Endereço: Rua Coronel Luiz Tenório de Brito, no 90 – Centro, Embu-Guaçu/SP.

Assunto: Solicitação de parecer avaliação de liberação comercial da vacina GAM-COV-VAC (SPUTNIK V) composta por Organismo Geneticamente Modificado

Extrato Prévio: 7625/2021, publicado no Diário Oficial da União em 14/04/2021

Reunião: 24ª Reunião Extraordinária da CTNBio, realizada em XX de abril de 2021.

Decisão: DEFERIDO

O responsável legal pela Bthek Biotecnologia Ltda., Divisão União Química Farmacêutica Nacional S.A, Sr. Daniel G. Araújo, solicita parecer técnico da CTNBio para avaliação em caráter de urgência do requerimento de liberação comercial da vacina GAM-COV-VAC (SPUTNIK V) contra a COVID-19.

A CTNBio informa que de acordo com o parágrafo 5º do artigo 38 do Regimento interno da Comissão Técnica Nacional de Biossegurança e instruído pela **NOTA TÉCNICA Nº 44/2021/SEI-CTNBio - Membros**, o Presidente da CTNBio concedeu sigilo para as informações contidas no volume confidencial, processo 01245.006422/2021-11.

1. FUNDAMENTAÇÃO TÉCNICA (de acordo com informações do demandante)

Finalidade da Solicitação: A Comissão Interna de Biossegurança da União Química Farmacêutica Nacional S/A solicita a avaliação para registro e liberação comercial da vacina profilática chamada de GAM-COV-VAC Sputnik V (recombinante e replicante incompetente), indicada para imunização ativa na prevenção da doença causada pela síndrome respiratória aguda grave coronavírus tipo 2 (SARS-CoV-2). As atividades relacionadas compreendem a produção de diversos batches, incluindo as utilizadas em ensaios clínicos fase 1/2, fase 3 e uso comercial. Os lotes utilizados no Brasil serão importados e armazenados pela União Química Farmacêutica Nacional S/A, que possui CQB.

Na documentação apresentada consta a solicitação para a liberação comercial (documento SEI 7021939) e os anexos confidenciais:

- Requerimento inicial e parecer da Comissão Interna de Biossegurança (documento SEI 7002664);

- Resumo Executivo, contendo uma síntese da proposta da União Química Farmacêutica Nacional S/A (documento SEI 7021939);

- Análises realizadas como estudos de toxicidade, estudos de estabilidade e informações sobre a fase pré-clínica - estudo em animais (observações clínicas, peso corpóreo, alterações no peso corpóreo, mortalidade, biodistribuição, quantificação do vetor Ad26 e Ad5 em amostras de fluidos e tecidos, estudos patológicos, certificado das análises e validação dos métodos), resultados dos ensaios clínicos - Fases I e II e Plano de Farmacovigilância Pós-Liberação Comercial (documentos SEI 7002701 e 7002774);

O parecer de aprovação da CIBio encontra-se no processo confidencial e apresenta a seguinte conclusão:

"A CIBIO conclui com unanimidade que os OGMS utilizados nesta vacina são seguros e eficazes para serem utilizados como componentes da Vacina."

A instituição encaminhou neste requerimento de liberação comercial o documento em português e em inglês.

Avaliação de Risco do Derivado do Microrganismo Geneticamente Modificado - MGM

A. Informações relativas ao derivado de MGM e ao MGM a partir do qual o derivado foi produzido

1. Identificação do derivado de MGM, objetivo e utilização

GAM-COV-VAC (também chamada de Sputnik V) é uma vacina vetor-combinada, composta de dois vetores diferentes com os seguintes componentes: Componente I, contém o vetor recombinante, incompetente para replicação, de adenovírus tipo 26 (Ad26); Componente II, contém o vetor recombinante, incompetente para replicação, de adenovírus tipo 5 (Ad5). Ambos foram construídos para codificar a proteína Spike (S) do SARS-CoV2.

O objetivo é utilizar como vacina profilática através da seguinte posologia: O componente I, será usado como primeira dose da vacina GAM-COV-VAC Sputnik V e o Componente II como segunda dose da vacina GAM-COV-VAC Sputnik V, administrada após decorridos 21 dias da aplicação da primeira dose. Em ambas as doses serão utilizadas 0,5 ml contendo $1,0 \pm 0,5 \times 10^{11}$ p.v.

Após a administração da GAM-COV-VAC aos participantes dos ensaios clínicos, ela permanece epicromossômica na célula hospedeira, evitando assim o risco de integração do DNA viral no genoma hospedeiro. Além disso, como a GAM-COV-VAC é incompetente para replicação, ela não é capaz de replicar seu genoma e, portanto, pode ser considerada estável e assim, não são esperadas alterações no genoma hospedeiro.

No componente I, o vetor Ad26 foi construído com replicação incompetente pela deleção da região E1 do genoma do adenovírus Ad26, a qual é necessária para replicação e deleção da região E3, a qual é necessária para promover a persistência no interior da célula hospedeira. Ainda foi substituída a ORF 6/7 por ORF 6/7 do Ad5. Na região deletada E1, foi inserido um cassete de expressão contendo o promotor do citomegalovírus (CMV) e o gene codificante da glicoproteína S do SARS-Cov-2. No componente II, o vetor Ad5 também foi construído com replicação incompetente pela deleção da região E1 e E3. Na região deletada E1, foi inserido um cassete de expressão contendo o promotor do citomegalovírus (CMV) e o gene codificante da glicoproteína S do SARS-Cov-2 e sequencia de poliadenilação do hormônio de crescimento bovino. Desta forma, ambos MGMS contêm sequências de DNA do organismo doador que não causam agravos à saúde humana e animal e muito pouco provável que ocorra efeitos adversos aos vegetais e ao meio ambiente.

Adicionalmente, até o momento foram publicados em periódicos oficiais os estudos de Fase 1-2, publicado no *The Lancet* em 20 de setembro de 2020 intitulado *Safety and immunogenicity of an rAd26 and rAd5 vector-based heterologous prime-boost COVID-19 vaccine in two formulations: two open, non-randomised phase 1/2 studies from Russia* (Anexo VI - SEI 7002774) e os dados preliminares de Fase 3, publicado no *The Lancet* publicados em 20 de fevereiro de 2021, intitulado *Safety and efficacy of an rAd26 and rAd5 vector-based heterologous prime-boost COVID-19 vaccine: an interim analysis of a randomised controlled*

phase 3 trial in Russia (Anexo VI - SEI 7002786). Ambos os estudos são públicos e encontram-se anexado ao processo.

Os detalhes do MGM, assim como sua construção e estrutura são confidenciais.

2. Classificação taxonômica do MGM (informação confidencial)

Os Adenovírus humano utilizados na vacina pertence ao gênero Mastadenovirus humano D, sendo que o do componente I é do sorotipo 26 e do componente II é do sorotipo 5 (cepa Ad75). A vacina da GAM-COV-VAC é gerada a partir do vetor Ad26, obtido do *Gamaleya National Center of the Ministry of Health of Russia* e Ad5 (cepa Ad 75) obtido de Graham, FL (Graham FL, Smiley J, Russell WC, Nairn R. J Gen Virol. 1977 Jul; 36(1):59-74 - DOI: 10.1099/0022-1317-36-1-59).

• **Nome genérico e específico da cepa doadora:** SARS-CoV-2 pertence A família Coronaviridae, gênero Betacoronavirus, subgênero Sarbecovirus, espécie Severe acute respiratory syndrome-related coronavirus 2.

3. Genes introduzidos no MGM do qual o derivado é oriundo, suas funções específicas e organismos de origem (informação confidencial)

Foram realizadas modificações genéticas nos plasmídeos para garantir a segurança tornando o Ad26 e o Ad5 incompetentes para replicação na célula hospedeira através da deleção completa das regiões E1 e E3 que promovem a persistência na célula hospedeira. A ORF 6/7 do Ad26 E4 foi trocada pela ORF 6/7 do Ad5 para permitir a produção de vetores Ad26 incompetentes para replicação em células de linhagem HEK 293. O vetor Ad5 também foi construído com replicação incompetente pela deleção da região E1 e E3. Em ambos os vetores, na região deletada E1, foi inserido um cassete de expressão contendo o promotor precoce do citomegalovírus humano (CMV) e o gene codificante da glicoproteína S do SARS-Cov-2. No vírus selvagem SARS-CoV-2, o gene da proteína S codifica uma proteína estrutural. Entretanto, não foi anexado ao processo o mapa de construção conforme a Resolução Normativa nº 21, de 15 de junho de 2018. O cassete de expressão do transgênico, linearizado é transfectado em células HEK 293, obtidas do *Institute of Genetics, University, Germany, Cologne*. A sequência de nucleotídeo do rAd26-S-CoV2 tem 99.68% de similaridade com a sequência referência depositada no NCBI: EF153474.1. A sequência de aminoácidos do gene da glicoproteína (S) do SARS-CoV-2 corresponde a sequência depositada no NCBI: Glicoproteína de superfície [Coronavírus 2 - causador da síndrome respiratória aguda grave] - YP_009724390.1 e a sequência de nucleotídeo do rAd5-S-CoV2 tem 99.95% de similaridade com a sequência referência depositada no NCBI: JN387044.1. A sequência de aminoácidos do gene da glicoproteína (S) do SARS-CoV-2 corresponde a sequência depositada no NCBI: Glicoproteína de superfície [Coronavírus 2 - causador da síndrome respiratória aguda grave] - YP_009724390.1.

4. Classificação de risco do MGM do qual o derivado é oriundo

Ambos MGMs (rAd26 e rAd5) são classificados como classe de risco 1 e nível de biossegurança – NB-1.

5. Técnicas de detecção gerais e específicas do derivado de MGM, apresentando metodologia pertinente, quando aplicável

Não se aplica.

6. Avaliação de Risco do derivado à saúde humana e animal (informação confidencial)

A transferência de rAd26-S-Cov-2 ou rAd5-S-Cov-2 de indivíduos vacinados para outras pessoas e para o meio ambiente é muito pouco provável, uma vez que o vetor é incompetente para replicação e, portanto,

permite apenas uma transdução da célula alvo. Além disso, o DNA dos vetores rAd26-S-Cov-2 e rAd5-S-Cov-2 foram encontrados no músculo e em número muito baixo de cópias ou, abaixo do limite de detecção da metodologia utilizada em outros tecidos, após a vacinação e não existe relatos do vírus competente para replicação detectado nos estudos clínicos realizados. A probabilidade do rAd26 e rAd5 de recuperar a competência para replicação através da recombinação com vírus de tipo selvagem coinfectante é extremamente baixa.

Para os vetores rAd26-S-Cov-2 e rAd5-S-Cov-2 são observados o seguinte:

- os vetores são incompetentes para replicação e, portanto, permite apenas uma transdução da célula alvo. Eles são incapazes de replicar em células que não expressam a região E1 adenoviral e, portanto, não é considerado patogênico, ao contrário do vírus de tipo selvagem que pode se replicar;
- A sequência E1 do genoma do adenovírus do sorotipo 5 localizada no genoma das células HEK293 possui um baixo percentual de homologia com a sequência da região E1 do adenovírus humano do sorotipo 26 (60,7%). Além disso, para que ocorra a recombinação homóloga, são necessárias duas regiões homólogas com mais de 100 pb de comprimento. Não existem tais regiões na sequência E1 da região Ad26 e na sequência E1 da região Ad5. O comprimento máximo da região homóloga é de 34 pb. Portanto, a reversão com a formação de partículas adenovirais competentes para replicação do sorotipo 26 em células HEK293 é impossível;
- a sequência sintética da proteína S não codifica uma função perigosa para humanos;
- a sequência sintética da proteína S não codifica uma função de transposon;
- a inserção da sequência sintética que codifica a proteína S não interfere com a estrutura do vetor ou contribui para a geração de vírus competentes para replicação para o vetor do vírus parental ou para o vírus do qual a sequência do transgene é derivada;
- a inserção da sequência sintética que codifica a proteína S não afeta a formação ou a composição do capsídeo do vetor Ad26 e Ad5 e, portanto, não é considerado como afetando o tropismo e a gama de hospedeiros do vetor;
- a sequência sintética que codifica a proteína S é de origem viral e não existem descrições na literatura que poderá levar à resistência aos antibióticos;

A principal diferença entre o vírus parental do tipo selvagem e o vetor é a capacidade de replicação. Enquanto o tipo selvagem é totalmente competente para replicação, o vetor é incompetente para replicação devido à ausência da região E1/E3. O rAd26-S-Cov-2 e rAd5-S-Cov-2 não podem se replicar nas células, a menos que expressem a região E1 adenoviral.

Como consequência, o perfil do vetor difere daquele do vírus parental nas seguintes maneiras:

- **Patogenicidade:** rAd26-S-Cov-2 e rAd5-S-Cov-2 S não são patogênicos. De fato, a *Public Health Agency of Canada* autorizou a utilização de uma vacina baseada no vetor Ad26 para humanos [Ontario Agency for Health Protection and Promotion (Public Health Ontario). Focus on: COVID-19 vaccines: viral vector-based vaccines. Toronto, ON: Queen's Printer for Ontario; 2021]. A vacina contra SARS-COV-2 baseada no vetor Ad5 foi autorizado para uso comercial na China (BMJ 2021;373:n912; <http://dx.doi.org/10.1136/bmj.n912>), México e Paquistão. Recentemente, foi aprovado o uso emergencial na Hungria, o primeiro país da União Européia.
- **Imunogenicidade:** rAd26-S-Cov-2 e rAd5-S-Cov-2 codificam a proteína Spike (S) do SARS-CoV-2. Como consequência, o vetor induz forte resposta imunológica humoral e celular contra a proteína S nos indivíduos vacinados (Logunov et al., 2021 - Anexo VI).

Mesmo não comparado ao vírus parental, o seguinte é considerado importante para o perfil biológico do vetor:

- **Biodistribuição:** estudos pré-clínicos de biodistribuição em animais experimentais e mostram que o DNA dos vetores rAd26 e rAd5 foram detectados principalmente no local da injeção, nos gânglios linfáticos de drenagem e (em menor extensão) no baço, útero, fígado, pulmões, tecidos da cavidade nasal e ovários. Os dados indicam que os vetores rAd26 e rAd5 não se replicam e/ou persiste nos tecidos após a injeção IM (Anexo III - SEI 7002701).
- **Toxicidade:** Estudos de toxicidade aguda da vacina foram realizados em camundongos e coelhos (com doses crescentes de 10^8 a 10^{11} p.v.). Nos camundongos, não ocorreu morte dos animais e os sintomas de intoxicação não foram evidenciados. Em coelhos, não houve morte entre os animais ou os sintomas de intoxicação. Entretanto, na dose máxima (10^{11} p.v.) foi registrado um número reduzido de leucócitos, bem como uma diminuição no número absoluto de linfócitos e células sanguíneas médias. A toxicidade crônica foi inferida através dos dados da vacina para MERS, a qual utiliza os mesmos vetores (rAd26 e rAd26).
- **Disseminação:** a disseminação do vetor rAd26 e rAd5 foram avaliadas em estudos clínicos de outras vacinas baseadas em Ad26 e Ad5. Os estudos em animais experimentais mostram que o DNA do vetor Ad26 após a introdução de no corpo, devido à ligação a receptores altamente específicos (receptor CAR) e receptores adicionais (integrina), os vírions são eliminados muito rapidamente da circulação (meia-vida é de 1,5 horas), penetram nas células e após a desproteção são armazenados neles na forma de DNA episomal por um período limitado. Indiretamente, a eliminação de adenovírus recombinantes pode ser julgada por estudos do tempo de expressão de genes repórter no organismo de animais experimentais. A expressão máxima de genes repórter é observada nos dias 3-7, uma diminuição na expressão do gene para um nível não confiável é observada 3-4 semanas após a injeção.

Nenhuma diferença entre rAd26-S-Cov-2 e rAd5-S-Cov-2 e os vírus parentais são observadas para as seguintes características. No entanto, nenhum destes está correlacionado com um risco ambiental:

- **Tropismo / variedade de hospedeiros:** não se considera que a inserção da proteína S do SARS-CoV2 afete o tropismo ou a variedade de hospedeiros do vetor, uma vez que não codifica uma proteína do capsídeo adenoviral. As proteínas naturais do capsídeo ainda estão presentes nos vetores, portanto, eles retêm as características do Ad26 e Ad5.
- **Risco de mutagênese:** os adenovírus são considerados não integrados, pois não possuem o mecanismo para integrar ativamente seu genoma nos cromossomos hospedeiros, portanto mutagênese insercional não é um risco.
- **Persistência e efeito nas células infectadas:** rAd26-S-Cov-2 e rAd5-S-Cov-2, como adenovírus em geral, é considerado não integrado de acordo com a “Diretriz sobre testes não clínicos para transmissão inadvertida da linha germinativa de vetores de transferência de genes” da EMA EMEA/273974/2005 (disponível em https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientificguideline/guideline-non-clinical-testing-inadvertent-germline-transmission-gene-transfer-vectors_en.pdf), porque os adenovírus não têm o mecanismo para integrar ativamente seu genoma nos cromossomos hospedeiros. O genoma adenoviral permanece episomal, evitando assim o risco de integração do DNA viral no genoma do hospedeiro após a infecção celular (Feuerbach & Crystal, 1996 - <https://doi.org/10.1038/ki.1996.269>; Lee et al., 2017 – <https://doi.org/10.1016/j.gendis.2017.04.001>).
- **Estabilidade genética:** rAd26-S-Cov-2 e rAd5-S-Cov-2 como os adenovírus em geral, é considerado geneticamente estável. Em resumo, o genoma dsDNA dos adenovírus são relativamente estáveis quando comparado aos vírus RNA (Sanjuán et al., 2010 - DOI: 10.1128/JVI.00694-10).
- **Transmissão:** não é esperado que a rota de transmissão seja diferente, uma vez que o vetor não é pseudotipado. Como os vetores incompetentes para replicação não se multiplicarão, as etapas iniciais necessárias para conduzir à transmissão foram bloqueadas.
- **Transdução:** a proteína S do SARS-CoV-2 não faz parte do capsídeo do vetor e, portanto, não tem influência na capacidade de transdução do Ad26 e Ad5 e não altera o espectro do hospedeiro, o tropismo celular ou a estabilidade ambiental do vetor Ad26 e Ad5.

• **Condições de sobrevida:** Espera-se que a sobrevida do rAd26-S-Cov-2 e rAd5-S-Cov-2 sejam similares ao Ad26 do tipo selvagem e Ad5 (cepa 75). Não é esperado que o transgene confira alguma vantagem ao organismo modificado em relação à sobrevida no meio ambiente. Os vetores rAd26-S-Cov-2 e rAd5-S-Cov-2 podem transduzir células, mas não podem produzir novas partículas virais infecciosas que permitiriam a propagação em novas células hospedeiras como na cascata de uma infecção típica.

Em 07 de setembro de 2020, as vacinas baseadas em rAd26-S-Cov-2 e rAd5-S-Cov-2 começaram a ser administradas em estudo de fase III a aproximadamente 39.000 participantes de ambos os sexos, com idade entre 18 a > 60 anos, e pelos resultados interim, sem problemas com a segurança. Adultos mais velhos e indivíduos imunocomprometidos infectados pelo HIV foram incluídos como participantes (Anexo VI).

• **Potencial para recombinação com o Vírus Parental *in vivo* e Descrição de Potenciais Recombinantes**

A recombinação é comum entre os adenovírus de tipo selvagem circulantes na natureza. É visto como um impulsionador chave para a evolução adenoviral e para os vírus em geral. A recombinação de adenovírus de tipo selvagem ocorre predominantemente entre adenovírus do mesmo subgrupo. É necessária a coinfeção de células no corpo humano, e a homologia de sequência entre os adenovírus do tipo selvagem desempenha um papel importante na eficiência da recombinação. Para que ocorra a recombinação homóloga, são necessárias duas regiões homólogas com mais de 100 pb de comprimento. Não existem tais regiões na sequência E1 da região Ad26 e na sequência E1 da região Ad5. O comprimento máximo da região homóloga é de 34 pb. Além disso, o DNA do vetor de vacina incompetente para replicação administrado por via IM e o DNA de adenovírus de tipo selvagem tem baixa probabilidade de se localizarem concomitantemente no mesmo compartimento corporal. A falta de localização concomitante, portanto, limita o risco de eventos de recombinação. Portanto, conclui-se que a possibilidade de coinfeção do vetor de rAd26-S-Cov-2 e rAd5-S-Cov-2 com um adenovírus de tipo selvagem seguida de recombinação real é altamente improvável.

Embora a recombinação entre os genomas do vetor adenoviral e os genomas de adenovírus do tipo selvagem seja improvável de acontecer pelas razões explicadas acima, a União Química Farmacêutica Nacional S/A não avaliou os possíveis produtos de recombinação. No caso de uma situação hipotética de recombinação de um vetor Ad26 com um genoma de um Ad26 do tipo selvagem, os vírus do subgrupo C do tipo selvagem, como Ad5 ou outros adenovírus humanos do tipo selvagem, incluindo outros adenovírus do subgrupo D.

• **Propriedades de disseminação em humanos**

A disseminação do vetor rAd26 e rAd5 foi avaliada em estudos clínicos para várias vacinas baseadas em Adenovírus. Os dados apresentados mostram os estudos clínicos de disseminação com vacinas do vetor Ad26. Estes estudos de disseminação mostram que o DNA do vetor Ad26 é raramente encontrado em fluidos corporais secretados após a vacinação e nenhum vírus competente para replicação foi detectado, indicando ainda que o vetor Ad26 não persiste e/ou se replica nos tecidos após a vacinação.

As análises de estudos clínicos indicaram claramente de GAM-COV-VAC (Sputnik V) foi capaz de promover uma resposta imune celular mostrou a formação de CD4+ e CD8+ e aumento de interferon- γ . O interferon- γ é uma citocina marcadora da resposta celular distorcida do T-helper-1 em relação à vacinação, e altas taxas de células T CD8+, geralmente correspondem à potencialização da polarização do T-helper-1. Além disso, ocorreu a produção de anticorpos neutralizantes. Assim, as repostas imunes são consideradas desejáveis para prevenir a infecção de SARS-CoV-2.

As vacinas baseadas em Ad26 foram utilizadas no combate do vírus Ebola e Vírus Sincicial Respiratório e o Ad5 para Ebola e MERS-CoV e SARS-CoV. A vacina baseada em vetor Adenovírus combinada GAM-COV-VAC (Sputnik V) teve seu uso emergencial aprovada nos seguintes países: Rússia, Belarus, Argélia, Sérvia, Angola, Argentina, Armênia, Bahrein, Bolívia, Djibuti, Egito, Emirados Árabes Unidos, Gabão, Gana, Guatemala, Guiana, Honduras, Hungria, Irã, Iraque, Cazaquistão, Quirguistão, Laos, Líbano, México, Moldávia, Mongólia, Montenegro, Mianmar, Nicarágua, Paquistão, Palestina, Paraguai, República da Guiné, República Tcheca, Síria, San Vicente e Granadinas, San Marino, Eslováquia, Sri Lanka, República do Congo, Tunísia, Turcomenistão, Uzbequistão e Venezuela.

A eficácia da GAM-COV-VAC (Sputnik V) no combate da COVID19 foi avaliada em diversas condições nos estudos de fase 3, considerando faixa etária, com co- morbidade ou não. O uso de dois vetores diferentes -

baseados nos sorotipos de adenovírus humanos Ad26 e Ad5 - em duas doses separadas ($1.0 \pm 0.5 \times 10^{11}$ p.v), permite que a GAM-COV-VAC gere uma defesa mais eficaz contra o coronavírus do que as vacinas que usam o mesmo vetor para ambas as injeções, pois o sistema imunológico lança mecanismos de defesa e começa a rejeitar a droga na segunda injeção. Ao implantar dois vetores diferentes, a vacina GAM-COV-VAC (Sputnik V) evitaria um possível efeito neutralizador e gera uma resposta imune durável e mais duradoura. O valor médio da eficácia vacinal ficou em torno de 91,6% (anexo VI).

• Avaliação de Risco do derivado ao meio ambiente

Os MGMs contêm sequências de DNA do organismo doador que não causam agravos à saúde humana e animal e efeitos adversos aos vegetais e ao meio ambiente.

A União Química Farmacêutica Nacional S/A apresentou apenas as medidas de controle durante a reconstituição e armazenamento à -18°C , bem como a distribuição a $2 - 8^{\circ}\text{C}$. Entretanto, não apresenta as medidas de manuseio e administração da vacina, os equipamentos de proteção individual necessários, as medidas de descontaminação/limpeza após administração ou em caso de respingo acidental, eliminação ou inativação de sobras do produto.

• Plano de Farmacovigilância Pós-Liberação Comercial

Considerando que o Microrganismo Geneticamente Modificado - MGM objeto desta solicitação não possui capacidade de replicação e baixo risco de segurança e ao meio ambiente, a empresa apresenta um plano de farmacovigilância para acompanhamento.

2. PARECER:

Pela análise das informações contidas na documentação que instrui este processo concluímos que as medidas de segurança foram observadas e que os resultados apresentados **atendem parcialmente** aos dispositivos previstos pelas Resoluções Normativas da CTNBio, em particular a Resolução Normativa nº 21, de 15 de junho de 2018, para o pedido de Liberação Comercial da vacina contra a COVID-19 GAM-COV-VAC sob responsabilidade da União Química Farmacêutica Ltda.

Sou portanto pela **diligência** da solicitação.

PARECER DA DILIGÊNCIA:

Considerando os documentos apensados ao processo (SEI 7127135 E 7127136) e o previsto no artigo 34, Seção V do Decreto No 5.591, de 22 de novembro de 2005, no qual estabelece que "O relator de parecer de subcomissões e do plenário deverá considerar, além dos relatórios dos proponentes, a literatura científica existente, bem como estudos e outros documentos protocolados em audiências públicas ou na CTNBio", foram utilizados um grupo de documentos de patentes publicadas, a qual a requerente é o Instituto de Pesquisa de Epidemiologia e Microbiologia Gamaleya. O Instituto Gamaleya é o responsável pelo desenvolvimento da vacina GAM-COV-VAC (Sputnik V), e recebeu o certificado de registro Ministério da Saúde da Rússia. Esta vacina é baseada nos vetores de adenovírus rAd26 e rAd5 e existem três patentes russas relacionadas à vacina Sputnik V (RU2720614C1, RU2731342C1 e RU2731356C1). A patente russa RU2720614C1 foi internacionalizada através do pedido WO2021002776A1 (SEI 7127135).

Nestas patentes encontram-se detalhados todos os processo realizados para as construções, assim como as sequencias completas das construções dos seguintes componentes:

Componente I, o vetor Ad26 foi construído com replicação incompetente pela deleção da região E1 do genoma do adenovírus Ad26, a qual é necessária para replicação e deleção da região E3, a qual é necessária para promover a persistência no interior da célula hospedeira. A deleção da região E3 do genoma do adenovírus foi de aproximadamente 3321 pb entre os genes pVIII e exon U. Ainda foi substituída a ORF 6/7 por ORF 6/7 do Ad5. Na região deletada E1, foi inserido um cassete de expressão

contendo o promotor do citomegalovírus (CMV), a sequência total otimizada da glicoproteína S do SARS-Cov-2 para expressão em células de mamíferos e um sinal de poliadenilação do Hormônio de Crescimento Bovino (HCB).

Componente II, o vetor Ad5 também foi construído com replicação incompetente pela deleção da região E1 e E3. A deleção na região E3 do genoma do adenovírus foi de 2.685 pb compreendido do final do gene 12.5 K até o início da sequência do exon U. Na região deletada E1, foi inserido um cassete de expressão contendo o promotor do citomegalovírus (CMV), a sequência total otimizada da glicoproteína S do SARS-Cov-2 para expressão em células de mamíferos e um sinal de poliadenilação do Hormônio de Crescimento Bovino (HCB).

Desta forma, tendo em vista o parecer exalado anteriormente e a complementação das informações obtidas oriundas das patentes depositadas e contidas na documentação anexada que instrui este processo concluímos que as medidas de segurança foram observadas e que os resultados apresentados **atendem** ao disposto na Resolução Normativa 21, de 15 de junho de 2018, para o pedido de Liberação Comercial da vacina contra a COVID-19 GAM-COV-VAC sob responsabilidade da União Química Farmacêutica Ltda.

Sou portanto favorável pelo deferimento da solicitação.

Dr. Sérgio Akira Uyemura
Membro CTNBio

Assessoria: Karime Iannini



Documento assinado eletronicamente por **Sergio Akira Uyemura, Membro da Comissão Técnica Nacional de Biossegurança, especialista da área de saúde humana**, em 26/04/2021, às 11:27 (horário oficial de Brasília), com fundamento no art. 6º do [Decreto nº 8.539, de 8 de outubro de 2015](#).



A autenticidade deste documento pode ser conferida no site <https://sei.mcti.gov.br/verifica.html>, informando o código verificador **7127043** e o código CRC **024F3499**.