



COMISSÃO TÉCNICA NACIONAL DE BIOSSEGURANÇA
PARECER TÉCNICO Nº 7440/2021

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 26 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 (informação confidencial suprimida)

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.

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 suprimida)

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).

- **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 suprimida)

A vacina foi obtida por método biotecnológico, que não utiliza o coronavírus SARS-CoV-2, patogênico para humanos. A vacina é baseada em vetores adenovirais recombinantes, em cujo genoma está inserido apenas um gene da glicoproteína S do vírus SARS-CoV-2.

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)

Foi publicado em periódico oficial os estudos de Fase I/II, publicado na Revista Lancet em 26 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* e os dados preliminares de imunogenicidade publicados em 20 de fevereiro de 2021 também na Revista Lancet denominado *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*. Ambos os estudos são públicos e encontram-se anexo na parte sigilosa do processo. Foram avaliados os seguintes parâmetros:

- **Patogenicidade;**
- **Imunogenicidade;**

- **Biodistribuição;**
- **Toxicidade;**
- **Disseminação;**
- **Tropismo / variedade de hospedeiros;**
- **Risco de mutagênese;**
- **Persistência e efeito nas células infectadas;**
- **Estabilidade genética;**
- **Transmissão;**
- **Transdução;**
- **Condições de sobrevivência do rAd26-S-Cov-2 e rAd5-S-Cov-2;**
- **Potencial para recombinação com o Vírus Parental *in vivo* e Descrição de Potenciais Recombinantes;**
- **Propriedades de disseminação em humanos;**
- **Avaliação de Risco do derivado ao meio ambiente**
- **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.

O parecer foi pela **diligência** da solicitação.

RESPOSTA A DILIGÊNCIA: em resposta à proponente apresentou os documentos apensados ao processo (SEI 7127135 E 7127136).

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 processos realizados para as construções, assim como as sequências 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 exarado 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. e que esse produto **não é** potencialmente causador de significativo prejuízo à saúde humana/animal ou riscos ao meio ambiente.

Dr. Paulo Augusto Vianna Barroso
Presidente da CTNBio



Documento assinado eletronicamente por **Paulo Augusto Vianna Barroso, Presidente da Comissão Técnica Nacional de Biossegurança**, em 06/05/2021, às 13:57 (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 **7149012** e o código CRC **A8D824FC**.