

VOTO Nº 287/2021/SEI/DIRE5/ANVISA

Processo nº 25351.929737/2021-90

Expediente nº 4716656/21-7

Analisa pedido de autorização excepcional e temporária para importação de vacina contra Covid-19, objeto de doação, para o enfrentamento da emergência de saúde pública de importância nacional decorrente do surto do novo coronavírus (SARS-CoV-2), nos termos da Lei nº 14.124, de 10 de março de 2021, e da RDC nº 476, de 10 de março de 2021.

Requerente: Ministério da Saúde

Área responsável: DIRE5

Relator: Alex Machado Campos

1. RELATÓRIO

Trata-se de pleito do Ministério da Saúde, constante no Ofício nº 331/DLOG/SE/MS, recebido em 22/10/2021, que solicita autorização, em caráter excepcional, para importação de **400.000 (quatrocentas mil)** doses da Vacina Vaxzevria (*Previously COVID-19 Vaccine AstraZeneca*), objeto de doação do Governo de Portugal, a serem distribuídas através do Programa Nacional de Imunização (PNI) para enfrentamento da Pandemia de Covid-19.

O requerente informou que a concessão de autorização, em caráter excepcional, para importação de 400.000 (quatrocentas mil) doses do imunizante do laboratório AstraZeneca - Vacina Vaxzevria foi solicitada considerando: i) que o laboratório AstraZeneca referenciado nos autos processuais não possui registro sanitário no Brasil; ii) o disposto na Resolução da Diretoria Colegiada-RDC nº 476, de 10 de março de 2021, que estabelece os procedimentos e requisitos para submissão de pedido de autorização excepcional e temporária para importação e distribuição de medicamentos e vacinas contra Covid-19 para o enfrentamento da emergência de saúde pública de importância nacional decorrente do surto do novo coronavírus (SARS-CoV-2), nos termos da Lei nº 14.124, de 10 de março de 2021; iii) o disposto na Resolução da Diretoria Colegiada-RDC nº 203, de 26 de dezembro de 2017; iv) o § 5º, art. 8º, da Lei 9.782, de 26 de janeiro de 1999: “A Agência poderá dispensar de registro os imunobiológicos, inseticidas, medicamentos e outros insumos estratégicos quando adquiridos por intermédio de organismos multilaterais internacionais, para uso em programas de saúde pública pelo Ministério da Saúde e suas entidades vinculadas”.

O pedido de importação abrange quatro lotes da vacina supracitada: **ACA5483**, 15.392 frascos, com data de validade 31/01/2022, local de fabricação do Insumo Farmacêutico Ativo (IFA) Oxford Biomedical, Reino Unido e local de fabricação da vacina

acabada Catalent Agnani, Itália; **ACB1226**, 16.080 frascos, com data de validade 28/02/2022, local de fabricação do Insumo Farmacêutico Ativo (IFA) WuXi Bio, China e local de fabricação da vacina acabada Catalent Agnani, Itália; **NK0113**, 8.160 frascos, com data de validade 31/01/2022, local de fabricação do Insumo Farmacêutico Ativo (IFA) Catalent, EUA e local de fabricação da vacina acabada Amylin Ohio, West Chester, EUA; **ACB1241**, 368 frascos, com data de validade 28/02/2022, local de fabricação do Insumo Farmacêutico Ativo (IFA) WuXi Bio, China e local de fabricação da vacina acabada Catalent Agnani, Itália.

O pleito de importação excepcional se deve ao fato de que os lotes do IFA e produto acabado foram produzidos em fábricas que não constam na cadeia fabril atualmente aprovada/certificada pela Anvisa para esta vacina.

A referida Vacina AstraZeneca COVID-19 encontra-se com Autorização de Uso Emergencial (*conditional marketing authorization*) aprovada na Europa (<https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/vaxzevria-previously-covid-19-vaccine-astrazeneca>).

Antes de passar à análise, destaco que a Quinta Diretoria diligenciou o Ministério da Saúde, por meio do Ofício nº 571/2021/SEI/DIRE5/ANVISA, datado de 26/10/21 (1648577), a fim de que fossem apresentados os documentos administrativos previstos na RDC nº 476/21, a saber:

I - declaração informando tratar-se de importação de medicamento ou vacina para Covid-19 nos termos da Lei nº 14.124/2021;

II - declaração que ateste a adoção das estratégias de monitoramento e cumprimento das diretrizes de farmacovigilância, conforme modelo Anexo à Resolução;

III - comprovação de autorização de uso emergencial por autoridade sanitária internacional nos termos do art. 15;

IV - Licenciamento de importação (LI) registrado no SISCOMEX;

V - Relatório técnico da avaliação do medicamento ou vacina para Covid-19 emitido ou publicado pela autoridade sanitária internacional responsável pela concessão da autorização para uso emergencial nos termos do art. 17.

O referido ofício também solicitou a apresentação de documentos adicionais, requeridos pelas áreas técnicas da Anvisa: Gerência-Geral de Inspeção e Fiscalização Sanitária (GGFIS) e pela Gerência-Geral de Medicamentos e Produtos Biológicos (GGMED), que identificaram a necessidade de complementação das informações fornecidas para a referida importação, descritas a seguir:

- A declaração dos lotes a serem importados, declaração do local de fabricação da substância ativa da vacina e documentação técnica necessária à análise, a qual é detalhada a seguir:
- Resumo dos estudos e resultados da validação de processo de fabricação da substância ativa e do produto terminado, referentes aos locais de fabricação dos lotes a serem importados;
- Comparabilidade do processo de fabricação dos lotes fabricados no mesmo local dos lotes a serem importados com aqueles utilizados nos estudos clínicos ou lotes comerciais fabricados com o mesmo processo aprovado para o Brasil;
- Comparabilidade da substância ativa e do produto terminado fabricados no mesmo local dos lotes a serem importados com aqueles utilizados nos estudos clínicos, em relação às propriedades físico-químicas, atividade biológica, pureza, impurezas e

- contaminantes, conforme o caso;
- Descrição dos lotes e resumo dos resultados dos testes de controle em processo e liberação de forma comparativa com o de lotes clínicos ou lotes comerciais fabricados com o mesmo processo aprovado para o Brasil, para, pelo menos, três lotes consecutivos fabricados em escala comercial da substância ativa e do produto terminado;
 - Resultados de estudos de estabilidade da substância ativa e do produto terminado, de preferência de forma comparativa aos estudos realizados com os lotes clínicos ou lotes comerciais com processo de fabricação aprovado para a vacina no Brasil; e
 - Certificados de análise da substância ativa utilizada na fabricação dos lotes a serem importados.

Adicionalmente, a GGFIS formulou a Nota Técnica nº 172/2021/SEI/COINS/GIMED/GGFIS/DIRE4/ANVISA (1646652), por meio da qual encontravam-se descritas as pendências de informações técnicas requeridas para prosseguimento da análise. A referida Nota Técnica foi encaminhada ao Ministério da Saúde como anexo ao Ofício nº 571/2021/SEI/DIRE5/ANVISA.

Como atendimento às exigências da Anvisa, no dia 18/11/21, foram apensados aos autos 25 (vinte e cinco) novos documentos.

Em 19/11/2021, houve nova diligência ao Ministério da Saúde, por meio do Ofício nº 622/2021/SEI/DIRE5/ANVISA, reiterando a necessidade de apresentação dos seguintes documentos previstos na RDC 476/2021: Declaração informando tratar-se de importação de medicamento ou vacina para Covid-19 nos termos da Lei nº 14.124/2021; e Declaração que ateste a adoção das estratégias de monitoramento e cumprimento das diretrizes de farmacovigilância, conforme modelo Anexo à Resolução, os quais foram apresentados ao processo no dia 23/11/2021 pelo Ministério da Saúde.

2. ANÁLISE

De acordo com a declaração enviada pelo Ministério da Saúde (1680573), trata-se de importação de vacina para Covid-19 nos termos da Lei nº 14.124/21.

Nesse sentido, destaca-se que a referida Lei foi regulamentada pela Anvisa por meio da RDC nº 476, de 10 de março de 2021, que estabelece os procedimentos e requisitos para submissão de pedido de autorização excepcional e temporária para importação e distribuição de medicamentos e vacinas para Covid-19 para o enfrentamento da emergência de saúde pública de importância nacional decorrente do surto do novo coronavírus (SARS-CoV-2), nos termos da Lei nº 14.124/2021.

De acordo com a RDC nº 476, de 2021, a importação excepcional e temporária de medicamentos e vacinas para Covid-19 **deve ser submetida à apreciação e autorização prévia pela Diretoria Colegiada da Anvisa**, mediante a apresentação de dossier instruído com os seguintes documentos:

- I - declaração informando tratar-se de importação de medicamento ou vacina para Covid-19 nos termos da Lei nº 14.124/2021 ou nº 14.125/2021;
- II - relatório técnico da avaliação do medicamento ou vacina para Covid-19 emitido ou publicado pela autoridade sanitária internacional responsável pela concessão da autorização para uso emergencial;
- III - declaração que ateste a adoção das estratégias de monitoramento e cumprimento das

diretrizes de farmacovigilância;

IV - comprovação de autorização de uso emergencial por autoridade sanitária internacional nos termos do art. 15; e

V - Licenciamento de importação (LI) registrado no SISCOMEX.

A RDC nº 476/21 estabelece que poderá ser autorizada a importação excepcional e temporária pela União, Estados, Municípios e Distrito Federal de medicamentos e vacinas para Covid-19, desde que registrados ou autorizados para uso emergencial pelas autoridades sanitárias internacionais definidas pela Lei nº 14.124/21.

Nesse sentido, a Lei nº 14.124/21 estabelece que a Anvisa oferecerá parecer sobre a autorização excepcional e temporária para a importação de vacinas contra a Covid-19, que não possuam o registro sanitário definitivo na Anvisa, desde que registradas ou autorizadas para uso emergencial por, no mínimo, uma das seguintes autoridades sanitárias estrangeiras e autorizadas à distribuição em seus respectivos países:

I - Food and Drug Administration (FDA), dos Estados Unidos da América;

II - European Medicines Agency (EMA), da União Europeia;

III - Pharmaceuticals and Medical Devices Agency (PMDA), do Japão;

IV - National Medical Products Administration (NMPA), da República Popular da China;

V - Medicines and Healthcare Products Regulatory Agency (MHRA), do Reino Unido da Grã-Bretanha e Irlanda do Norte;

VI - Ministry of Health of the Russian Federation, da Federação da Rússia;

VII - Central Drugs Standard Control Organization (CDSCO), da República da Índia;

VIII - Korea Disease Control and Prevention Agency (KDCA), da República da Coreia;

IX - Health Canada (HC), do Canadá;

X - Therapeutic Goods Administration (TGA), da Comunidade da Austrália;

XI - Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), da República Argentina;

XII - outras autoridades sanitárias estrangeiras com reconhecimento internacional e certificadas, com nível de maturidade IV, pela Organização Mundial da Saúde (OMS) ou pelo International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use - Conselho Internacional para Harmonização de Requisitos Técnicos para Registro de Medicamentos de Uso Humano (ICH) e pelo Pharmaceutical Inspection Co-operation Scheme - Esquema de Cooperação em Inspeção Farmacêutica (PIC/S).

Outro aspecto fundamental definido pela Lei nº 14.124/21 é que o relatório técnico da avaliação das vacinas contra a Covid-19, emitido ou publicado pelas autoridades sanitárias internacionais, deverá ser capaz de comprovar que a vacina atende aos padrões de qualidade, de eficácia e de segurança estabelecidos pela OMS ou pelo ICH e pelo PIC/S. Assim, tem-se que o referido relatório técnico constitui documento de grande relevância ao processo de importação em caráter excepcional.

Nesse sentido, conforme documentos acostados aos autos, foi apresentado o relatório técnico emitido pela autoridade sanitária da União Europeia (European Medicines Agency - EMA) referente à avaliação da vacina que será importada ao Brasil, AstraZeneca COVID-19 (ChAdOx1-S [recombinant]), além de documentos técnicos relacionados aos aspectos de qualidade, segurança e eficácia da vacina, os quais foram avaliados pelas áreas

técnicas da Anvisa competentes pelas atividades de registro, certificação de Boas Práticas de Fabricação e farmacovigilância de medicamentos, nos termos da RDC nº 476/21.

A vacina a ser importada, vacina Covid-19 da AstraZeneca Pharmaceuticals, produto também identificado como Vaxzevria®, COVID-19 Vaccine (ChAdOx1-S [recombinant]), está autorizada sob registro condicional na Europa, conforme Documento REPORT (1675014), atendendo, portanto, ao critério estabelecido pela Lei nº 14.124/21 no que se refere à regularização por autoridade sanitária estrangeira (autorizada para uso emergencial).

Registra-se, ainda, que o importador apresentou todos os documentos requeridos pela RDC nº 476/21, listados acima, para a concessão de autorização excepcional e temporária para importação de medicamentos e vacinas para Covid-19 autorizados para uso emergencial por autoridades sanitárias estrangeiras, exceto a Licença de Importação (LI), que deverá ser apresentada na instrução do dossiê de importação.

Assim, para a vacina objeto da importação ora em deliberação, foi confirmada a concessão de autorização de uso emergencial pela Autoridade Sanitária da Europa (<https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/vaxzevria-previously-covid-19-vaccine-astrazeneca>), além de ter sido preenchido o requisito legal referente à apresentação do relatório técnico de avaliação da vacina e a consequente satisfação dos aspectos de qualidade, segurança e eficácia, conforme demonstrado a seguir.

2.1. Das considerações das áreas técnicas

Instadas a se manifestar quanto aos documentos apresentados para subsidiar a importação da vacina AstraZeneca Vaxzevria® ao Brasil, as áreas técnicas se posicionaram conforme segue.

A Gerência de Produtos Biológicos (GPBIO/GGMED) informou pelo Despacho nº 304/2021/SEI/GPBIO/GGMED/DIRE2/ANVISA (1679153) que, conforme informado pela empresa AstraZeneca, os lotes a serem doados por Portugal são os seguintes:

| Quantidade Doses | Quantidade Frascos | Lote | Local de fabricação do IFA | Local de fabricação vacina acabada | Qte de Frascos | Prazo validade |
|------------------|--------------------|---------|--------------------------------|------------------------------------|----------------|----------------|
| 400.000 | 40.000 | ACA5483 | Oxford Biomedica – Reino Unido | Catalent Agnani - Itália | 15.392 | 31/01/2022 |
| | | ACB1226 | WuXi Bio - China | Catalent Agnani - Itália | 16.080 | 28/02/2022 |
| | | NK0113 | Catalent EUA | Amylin Ohio West Chester – EUA | 8.160 | 31/01/2022 |
| | | ACB1241 | WuXi | Catalent Agnani | 260 | 28/02/2022 |

Com relação aos locais de fabricação da substância ativa e do produto terminado informados acima, a GPBIO já havia avaliado os dados de comparabilidade, produção e liberação de lotes fabricados em todos os locais informados, seja como parte do processo de registro ou de importação excepcional da mesma vacina, e que a documentação havia sido considerada satisfatória.

A GPBIO ressaltou que a vacina aprovada na Europa é envasada em frasco-ampola em um total de 10 doses por frasco, enquanto a vacina registrada no Brasil é envasada com 5 doses por frasco. No entanto, o mesmo prazo de validade de 6 meses foi aprovado pela Agência Europeia de Medicamentos (EMA) - Documento REPORT (1675014), com base nos mesmos testes e especificações aprovados para o Brasil.

A área técnica concluiu que a vacina fabricada nos locais de fabricação informados na tabela acima atende às mesmas condições aprovadas para a vacina covid-19 (recombinante) registrada no Brasil ou que as diferenças existentes de processo de fabricação não trazem impacto à qualidade do produto, sendo os controles e parâmetros de processo iguais ou semelhantes aos aprovados para o Brasil, e atendendo às mesmas especificações de liberação tanto para a substância ativa quanto para o produto terminado. Portanto, a GPBIO declarou que **não identifica óbice para a aceitação e uso de lotes fabricados nos referidos locais**, desde que esses locais cumpram com as Boas Práticas de Fabricação e os lotes sejam liberados para uso pelo INCQS.

A Gerência Geral de Inspeção e Fiscalização Sanitária (GGFIS) informou, pelo Despacho nº 483/2021/SEI/COINS/GIMED/GGFIS/DIRE4/ANVISA (1679980), que a planta WuXi Biologics Co. Ltd se encontra autorizada para a produção do insumo farmacêutico ativo biológico - IFAB e certificada pela Anvisa por meio da RE nº 5.379 de 23/12/2020. Dentro do processo de certificação foram verificados pela Anvisa todos os aspectos relacionados às boas práticas de fabricação por meio de inspeção própria, incluindo os itens relacionados à validação de processo e medidas de prevenção de contaminação cruzada. A área destacou que esta planta está incluída no registro da vacina em território nacional, com a etapa de envase asséptico autorizada para ser realizada pela planta da FIOCRUZ.

Adicionalmente, sobre as demais plantas envolvidas na fabricação dos lotes das vacinas destinadas ao Brasil, a GGFIS teceu suas considerações técnicas por meio da Nota Técnica nº 253/2021/SEI/GGFIS/DIRE4/ANVISA (SEI 1687311), a qual pontuou, principalmente, sobre a importância da apresentação do relatório de inspeção completo, emitido por uma Autoridade Sanitária listada na Resolução de Diretoria Colegiada - RDC nº 476/2021. Apresentou, ainda, o cenário internacional de certificação para cada uma das plantas não certificadas pela Anvisa, a saber, Oxford Biomedical (Reino Unido), Catalent Agnani (Itália) e Catalent US (Estados Unidos da América). Conforme consta no Despacho nº 483/2021/SEI/COINS/GIMED/GGFIS/DIRE4/ANVISA (SEI 1679980), o pedido de importação refere-se a 4 lotes (ACA5483, ACB1226, NK0113 e ACB1241) da Vacina Vaxzevria (Previously COVID-19 Vacinne AstraZeneca), objeto de doação do Governo de Portugal, que serão distribuídas por meio do Programa Nacional de Imunização (PNI) para enfrentamento da pandemia de Covid-19.

No entendimento da GGFIS, para que seja possível avaliação das condições de boas práticas de fabricação (BPF) dos pedidos de importação excepcional, é necessário o envio da documentação mínima de suporte, no caso a indicada a seguir:

- Site Master File (SMF);

- Protocolo e relatório de validação de processo da vacina e IFAB;
- Medidas de controle contra a contaminação cruzada nas fabricantes da vacina e da IFAB;
- Relatório de inspeção emitido por autoridade listada na RDC nº 476/2021.

A área destacou que, no caso da empresa Catalent Agnani foi apresentado o relatório de inspeção emitido pela Autoridade Sanitária da Itália, o que possibilitou à GGFIS concluir que a referida planta apresenta um grau satisfatório de cumprimento das BPF e que não foram identificadas situações que requisitassem algum controle adicional para os lotes fabricados naquela planta. Assim, para 2 lotes objeto da presente solicitação (ACB1226 e ACB1241), concluiu a GGFIS que não há pendências quanto à verificação do cumprimento de BPF.

Quanto às empresas Oxford Biomedical e Catalent US, que participam da fabricação dos outros 2 lotes (ACA5483 e NK0113), foram apresentados os SMF e documentos de validação de processo, que permitiram à GGFIS concluir que os processos produtivos nos respectivos sites encontram-se validados e que as pendências foram reduzidas pela apresentação dos SMF. Contudo, salientou que não foram encaminhados os relatórios de inspeção emitidos por Autoridades Sanitárias listadas na RDC nº 476/2021. Por tal motivo, a GGFIS destacou que os certificados de BPF apresentados não seriam capazes de fornecer as informações que poderiam subsidiar a emissão de parecer conclusivo quanto ao cumprimento das BPF e, por isso, não são capazes de substituir um relatório completo de inspeção.

Dante dos apontamentos da GGFIS, a Quarta Diretoria se manifestou por meio do Despacho nº 1998/2021/SEI/DIRE4/ANVISA (1686759), no qual informou que a empresa AstraZeneca justificou a não apresentação dos relatórios de inspeção emitidos pelas Autoridades Sanitárias em virtude das diferentes políticas e procedimentos estabelecidos nos contratos com as empresas terceiras. Ainda assim, solicitou que as empresas terceiras encaminhassem os relatórios de inspeção diretamente à Anvisa. Conforme informado pela Quinta Diretoria, o Ministério de Relações Exteriores (MRE) teria sinalizado que a vacina doada pelo Governo de Portugal precisa ser embarcada ao Brasil na data limite de 30/11/2021. Portanto, está configurada a dificuldade para a disponibilização dos relatórios em tempo hábil a fim de subsidiar a decisão sobre a importação. A DIRE4 destacou o disposto no artigo 16 da Lei nº 14124/2021 e entende que o caso em tela pode ser enquadrado no referido dispositivo, uma vez que parte dos locais de fabricação da vacina, objeto da importação, não se encontram aprovados no registro sanitário definitivo da Anvisa. No entanto, estão aprovados no registro condicional concedido pela European Medicines Agency (EMA).

A Quarta Diretoria destacou que o § 3º do artigo 16 da lei nº 14124/2021 versa que a comprovação de que a vacina atende aos padrões de qualidade, eficácia e segurança estabelecidos pela OMS ou pelo ICH e pelo PIC/S deve se dar por meio da apresentação de relatório técnico da avaliação das vacinas, emitido pelas autoridades sanitárias internacionais listadas nos respectivos incisos. Tal relatório foi apresentado e encontra-se no documento SEI 1675014. Desta forma, depreende-se que a Lei possibilita uma espécie de "*reliance*", um reconhecimento regulatório quanto à comprovação de qualidade, eficácia e segurança, com as respectivas Autoridades Sanitárias, nas situações em que a vacina não esteja regularizada na Anvisa. Essa ideia é reforçada no § 4º, art. 10, da RDC nº 476/2021, publicada com o intuito de regulamentar a Lei nº 14.124/2021:

§ 4º Os produtos importados devem ter qualidade, segurança e eficácia atestadas por meio da comprovação do registro pelas autoridades sanitárias internacionais definidas no

§ 1º.

Ainda, segundo a Quarta Diretoria:

Não há o que se discutir sobre a importância da avaliação técnica da Anvisa, sendo esse sempre o principal norteador do processo de tomada de decisão da Diretoria Colegiada da Agência.

Ocorre que, para a situação em tela, há dificuldade contratual reportada para a apresentação do relatório de inspeção das autoridades sanitárias, além do prazo estabelecido para que a importação ocorra, conforme assevera o Ministério de Relações Exteriores, o que inviabiliza a emissão de parecer tempestivo e conclusivo da área técnica sobre o atendimento quanto às BPF.

Por outro lado, é fundamental ressaltar a importância das vacinas Covid-19 para o controle da pandemia e, consequentemente, para a proteção da saúde da população e mitigação dos impactos na vida dos cidadãos brasileiros. Principalmente, se observarmos o recrudescimento da pandemia na Europa e em outros países, além do surgimento de novas cepas do coronavírus, de preocupação mundial, como é o caso da recente cepa Ômicron. Dados recentes da Fiocruz mostram que aproximadamente 40% da população brasileira ainda não possui o esquema vacinal completo.

Adicionalmente, destaca-se que a totalidade dos dados de comparabilidade, produção e liberação de lotes fabricados em todos os locais informados foram avaliados pela GPBIO/GGMED, seja como parte do processo de registro ou de importação excepcional da mesma vacina, e que a documentação fora considerada **satisfatória**, conforme descrito no DESPACHO Nº 304/2021/SEI/GPBIO/GGMED/DIRE2/ANVISA. Pela análise realizada pela GPBIO, é possível concluir que o perfil de qualidade, eficácia e segurança das vacinas fabricadas nos locais registrados pela EMA é semelhante àquele das vacinas fabricadas nos locais aprovados pela Anvisa, restando pendente, portanto, apenas a comprovação do atendimento das BPF.

Nessa esteira, cabe lembrar que, recentemente, a Anvisa ingressou como membro do PIC/S. Isso significa dizer que os procedimentos e nível de exigências técnicas adotados pela Anvisa visando a certificação de BPF são semelhantes àqueles adotados pelas outras autoridades sanitárias participantes deste esquema de cooperação. Dessa forma, espera-se que uma vez que uma planta esteja certificada por alguma dessas autoridades, o atendimento quanto ao cumprimento das BPF esteja dentro do padrão exigido pela Anvisa. Considerando também o rigor sanitário adotado por estas autoridades, o risco de haver um problema crítico de qualidade nos lotes fabricados pelas plantas certificadas é mitigado.

Importante ressaltar que tanto a planta da Oxford Biomedical quanto a da Catalent US encontram-se devidamente certificadas por autoridades sanitárias membro PIC/S, a saber, respectivamente, a Agência Reguladora de Medicamentos do Reino Unido (MHRA) e a Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde de Portugal (Infarmed).

Em que pese a GGFIS considerar que apenas a apresentação dos certificados de BPF não sejam capazes de fornecer todas as informações necessárias para permitir a emissão de um parecer técnico conclusivo, entendo que sua existência traz uma segurança sanitária satisfatória, considerando o cenário de pandemia, que requer a adoção de decisões em caráter extraordinário e excepcional.

Nesse sentido, ressalto, ainda, as disposições da RDC nº 203, de 26 de dezembro de 2017, que estabelece os critérios e procedimentos para a importação, em caráter de excepcionalidade, de produtos sujeitos à vigilância sanitária sem registro na Anvisa, nos termos do § 5º, do art. 8º da Lei nº 9.782, de 1999, e do § 5º do art. 7º do Decreto nº 8.077, de 2013, destinados exclusivamente para uso em programas de saúde pública pelo Ministério da Saúde e suas entidades vinculadas. Em seu art. 4º, abaixo transcrito, dispõe o que se segue quanto à qualificação dos produtos importados nos termos do regulamento:

Art. 4º Os produtos a serem importados em caráter de excepcionalidade devem ser pré-qualificados pela Organização Mundial de Saúde (OMS).

§ 1º Quando o tipo de produto não for objeto de programas de pré-qualificação da OMS, poderá ser autorizada a importação mediante a **comprovação de registro válido em país cuja autoridade regulatória competente seja membro do Conselho Internacional para Harmonização de Requisitos Técnicos de Produtos Farmacêuticos de Uso Humano (International Council for Harmonisation of Technical**

Requirements for Pharmaceuticals for Human Use - ICH) e de certificação de boas práticas de fabricação, ou documento equivalente, do país.

§ 2º Nas situações de emergência de saúde pública de importância nacional ou internacional, desde que justificada a impossibilidade de atendimento aos requisitos estabelecidos nos caput e § 1º deste artigo, poderá ser autorizada a importação mediante, pelo menos, a comprovação de registro válido no país de origem ou onde é comercializado. (grifo nosso)

Vale destacar que a presente solicitação de importação excepcional não se enquadra nos dispositivos da RDC nº 203/2017, contudo, é importante salientar que o requisito técnico definido pela Diretoria Colegiada da Anvisa, consubstanciado no art. 4º do texto normativo, guarda semelhança ao que estabelece a Lei nº 14.124/2021 e a RDC nº 476/2021, que a regulamentou. Portanto, desde a edição da RDC nº 203, a Anvisa vem adotando tais critérios para balizar suas decisões quanto às solicitações do Ministério da Saúde alusivas a importações, em caráter de excepcionalidade, de produtos sujeitos à vigilância sanitária sem registro na Agência.

Por fim, considerando que:

os locais de fabricação estão devidamente aprovados no registro concedido pela EMA para a produção, distribuição e uso das vacinas no continente europeu;

todas as plantas fabris encontram-se devidamente certificadas em BPF por autoridades sanitárias membro do PIC/S;

a documentação de comparabilidade, produção e liberação de lotes fabricados em todos os locais informados foi avaliada pela área de registro da Anvisa, com conclusão satisfatória;

o país ainda se encontra em um cenário de incertezas quanto aos rumos da pandemia e há uma grande necessidade de vacinação da população brasileira, sendo importante uma maior oferta de doses da vacina Covid-19;

o recebimento das doses de vacina por meio dessa doação coaduna com a missão da Anvisa de proteger a saúde da população;

a edição da RDC nº 476/2021 visou regulamentar a Lei nº 14124/2021, de modo a estabelecer os procedimentos e requisitos para submissão de pedido de autorização excepcional e temporária para importação e distribuição de medicamentos e vacinas contra Covid-19;

tanto a Lei nº 14124/2021 quanto a RDC nº 476/2021 estabelecem que a qualidade, segurança e eficácia sejam atestadas por meio da comprovação de registro por autoridades sanitárias como a EMA;

a avaliação realizada pela GGFIS reside na única pendência técnica na avaliação do presente pleito de importação.

Entendo que os riscos quanto a impossibilidade de manifestação conclusiva da GGFIS, a respeito do grau de cumprimento de BPF das plantas Oxford Biomedical e Catalent US, são inferiores aos benefícios proporcionados pela disponibilização de doses adicionais de vacina Covid-19 à população brasileira, que nesse caso se dará, ainda, sem custos para o Governo Brasileiro.

Portanto, considero que **há respaldo suficiente para superar as pendências de BPF** apontadas pela GGFIS para os lotes fabricados nas plantas Oxford Biomedical e Catalent US.

Posteriormente à manifestação da Quarta Diretoria, houve o envio de novos documentos por correio eletrônico pela empresa AstraZeneca, os quais foram avaliados pela GGFIS, que exarou posicionamento por meio da Nota Técnica nº 181/2021/SEI/COINS/GIMED/GGFIS/DIRE4/ANVISA (1689230). A GGFIS informou que foi apresentado documento relacionado à inspeção realizada pela FDA, autoridade norte-americana, relativo à descrição de achados desta agência quando da inspeção realizada nas instalações da Catalent Maryland (1689229), não sendo portanto um relatório de inspeção completo e conclusivo, e que se refere à inspeção realizada entre 08 de novembro e 17 de novembro de 2021.

Frente à nova documentação apresentada, a Quarta Diretoria se manifestou por meio do DESPACHO Nº 2013/2021/SEI/DIRE4/ANVISA (1689943), pelo qual informou:

Dante das novas informações apresentadas pela AstraZeneca por meio de mensagem eletrônica no dia 29/11 (SEI 1689228), notadamente a descrição dos achados de inspeção realizada pela Autoridade Sanitária Norte-americana (FDA), entre os dias 08 e 17 de novembro de 2021, nas instalações da Catalent US (SEI 1689229), e considerando a manifestação exarada pela GGFIS, disposta na Nota Técnica nº 181/2021/SEI/COINS/GIMED/GGFIS/DIRE4/ANVISA (SEI 1689230), esta Diretoria retifica parcialmente a manifestação disposta no Despacho nº 1998/2021/SEI/DIRE4/ANVISA (SEI 1686759), nos seguintes termos.

Como exposto naquele documento, o entendimento desta Diretoria está balizado, principalmente, pelo disposto na Lei nº 14.124/2021 e na RDC nº 476/2021, e considerou que tanto a planta da Oxford Biomedical, quanto a da Catalent US encontram-se devidamente certificadas por autoridades sanitárias membro PIC/S, respectivamente, a Agência Reguladora de Medicamentos do Reino Unido (MHRA) e a Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde de Portugal (Infarmed).

Em que pese o fato do formulário de observações emitido pela FDA para a Catalent US ainda não ser capaz de fornecer elementos suficientes para permitir um parecer conclusivo por parte da GGFIS quanto ao grau de cumprimento de BPF, foram identificadas 7 observações, sendo que 3 delas aparentam ser mais relevantes, ao passo que indicam falhas no seguimento de parâmetros de fabricação, a ocorrência de contaminação cruzada em um produto (porém sem detalhes para indicar se impactou na área de fabricação da vacina) e falha na identificação de erros/alarmes, que devido ao fato de não terem sido apontados pela revisão de qualidade, não foram investigados.

Importante também destacar que o formulário de observações da FDA foi emitido há 2 semanas atrás, tratando-se de informações mais atualizadas do que aquelas disponíveis para a Certificação de BPF pela Infarmed, uma vez que a inspeção ocorreu em 18/12/2020, conforme consta no Certificado (SEI 1685630).

Portanto, diante das incertezas quanto ao grau de cumprimento de BPF pela empresa Catalent US, trazidas pelas novas informações disponíveis, considerando ainda o princípio da precaução e a proteção da saúde da população, entendo ser necessário o recebimento do Relatório de Inspeção completo da FDA, a fim de que seja possível a emissão de um Parecer conclusivo pela GGFIS quanto ao cumprimento de Boas Práticas de Fabricação da referida planta fabril.

Por fim, a Dire4 concluiu **que os benefícios não se sobrepõe aos riscos potenciais da ausência de avaliação conclusiva pela GGFIS quanto ao cumprimento de BPF da planta Catalent US, razão pela qual retifica parcialmente a manifestação exarada anteriormente (1686759), concluindo que não há respaldo suficiente para superar as pendências de BPF apontadas pela GGFIS para o lote NK0113, fabricado na planta Catalent US.**

Por sua vez, a Gerência Geral de Monitoramento de Produtos Sujeitos à Vigilância Sanitária (GGMON), por meio do Despacho nº 228/2021/SEI/GFARM/GGMON/DIRE5/ANVISA (1646921), informou que: *i*) a vacina Covid-19 (recombinante) é um princípio ativo já registrado pela Anvisa com dois detentores de registro (ASTRAZENECA DO BRASIL LTDA e FUNDAÇÃO OSWALDO CRUZ) e cujo perfil de segurança no pós-uso tem sido sistematicamente avaliado pela Farmacovigilância, restando, até o momento, achados que apontam pela manutenção da relação benefício *versus* risco para esta e demais vacinas contra a Covid-19; *ii*) no contexto da pandemia do coronavírus, a importação de vacinas e medicamentos que possuem embalagens primária, secundária e bula em idioma distinto da língua portuguesa trata-se de situação excepcional, mas que implica risco aumentado de erros de medicação; *iii*) no caso de embalagens primária, secundária e bula em idioma distinto da língua portuguesa, orienta-se ao importador a emissão de Carta aos Profissionais de Saúde alertando sobre a distribuição das 400.000 doses com informações técnicas em idioma estrangeiro, importadas excepcionalmente, a qual será também divulgada na página da Anvisa; *iv*) cabe ao

importador a realização de monitoramento de eventuais queixas técnicas e eventos adversos do produto importado, devendo esses eventos serem notificados pelos canais estabelecidos no [Protocolo de Vigilância Epidemiológica e Sanitária de Eventos Adversos Pós-Vacinação](#).

Por fim, a GGMON concluiu que não vê óbice na autorização da importação excepcional de doses de vacinas Vaxzevria (vacina contra Covid-19 da AstraZeneca), desde que sejam tomadas medidas que mitiguem os riscos relacionados a informações em idioma estrangeiro, como a disponibilização das informações de bula e embalagem em português aos profissionais de saúde envolvidos na administração da vacina. Recomenda-se, ainda, que seja tomada medida de comunicação de risco.

A Gerência Geral de Portos, Aeroportos, Fronteiras e Recintos Alfandegados (GGPAF) emitiu a Nota Técnica nº 1308/2021/SEI/PAFME/GCPAF/GGPAF/DIRE5/ANVISA (1686457), na qual informou que, de acordo com a RDC nº 476, de 2021, a importação excepcional e temporária de medicamentos e vacinas para Covid-19 deve ser submetida à apreciação e autorização prévia pela Diretoria Colegiada da Anvisa, mediante apresentação de documentos específicos. Caso seja concedida tal autorização excepcional, para a efetivação da importação nos termos da RDC nº 476, de 2021, devem ser cumpridos os seguintes requisitos/documentos:

- I. Peticionamento eletrônico de importação, nos termos do Capítulo III, Seção I, da Resolução de Diretoria Colegiada - RDC nº 81, de 5 de novembro de 2008;
- II. A descrição da mercadoria na licença de importação deve conter a inscrição "AUTORIZADA CONFORME A LEI nº 14.124, DE 2021" ou "AUTORIZADA CONFORME A LEI nº 14.125, DE 2021";
- III. Apresentação do comprovante de autorização excepcional e temporária de importação concedida pela Diretoria Colegiada da Anvisa;
- IV. Certificado de liberação do lote, incluindo o laudo analítico de controle de qualidade do produto acabado e, quando existir, do diluente, emitido pelo fabricante;
- V. Conhecimento de carga embarcada, podendo, na instrução processual inicial, ser apresentada versão preliminar desse documento;
- VI. Licenciamento de importação (LI) registrado no SISCOMEX; e
- VII. Autorização de Funcionamento (AFE) do importador, quando couber.

Nestes casos, fica dispensada a apresentação de demais documentos previstos na RDC nº 81, de 2008, bem como a restrição quanto à liberação sob Termo de Guarda e Responsabilidade contida na RDC nº 234, de 2005.

A GGPAF ressaltou que a solicitação de autorização excepcional para importação de vacinas e medicamentos contra COVID-19 deve ser realizada por peticionamento eletrônico, sob código de assunto "90278 - MEDICAMENTOS - Solicitação de autorização excepcional e temporária para importação de medicamentos e vacinas para Covid-19", que não é objeto de análise da GGPAF ou áreas subordinadas. Caso seja concedida a autorização de importação excepcional, a Licença de Importação deve ser registrada no Siscomex e também deve ser apresentada formalmente, a petição para a fiscalização sanitária para importação por meio do Peticionamento Eletrônico para Importação - PEI, conforme instruções dispostas na Cartilha do Peticionamento Eletrônico de Importação, disponível em <https://www.gov.br/anvisa/pt-br/centraisdeconteudo/publicacoes/portos-aeroportos-e-fronteiras/cartilha-pei-usuario-externo-versao-4.3/view>.

2.2. Das considerações finais

Há de se considerar, ainda, a continuidade no grave e incerto cenário da pandemia que vivemos, sendo as vacinas a forma mais eficaz de se prevenir a Covid-19.

Assim, faz-se necessária a disponibilização, nesse momento, da maior quantidade possível de doses das **vacinas Covid-19 que tenham comprovação de qualidade, eficácia e segurança satisfatórios** para uso em nosso país, visando o enfrentamento da pandemia de Covid-19, principalmente no cenário de surgimento de novas variantes, como a identificada como B.1.1.529 (ômicron).

Nesse sentido, destaco a manifestação da Organização Mundial de Saúde (OMS), ao tratar da variante ômicron, de que **as vacinas continuam sendo críticas para reduzir doenças graves e morte**, inclusive contra o vírus dominante em circulação, o Delta. As vacinas atuais permanecem eficazes contra doenças graves e morte (<https://www.who.int/news/item/28-11-2021-update-on-omicron>).

Assim, considerando todo o disposto, julgo como oportuno e conveniente **autorizar a importação dos lotes ACA5483, ACB1226 e ACB1241 e não autorizar a importação do lote NK0113, fabricado na planta Catalent US, uma vez que os benefícios não se sobrepõe aos riscos potenciais da ausência de avaliação conclusiva pela GGFIS quanto ao cumprimento de BPF da planta Catalent US.**

Por fim, reforço que, nos termos da RDC 476/21, caberá ao importador:

- I - informar à Anvisa da importação do medicamento ou vacina, descrevendo o país de origem, a identificação do produto e o cronograma pretendido para a importação;
- II - peticionar junto à Anvisa o processo de importação, em tempo hábil, com antecedência à chegada da carga ao Brasil;
- III - responsabilizar-se pela qualidade, eficácia e segurança do medicamento ou vacina a ser importado;
- IV - assegurar e monitorar as condições da cadeia de transporte;
- V - assegurar que os produtos importados estejam com o prazo de validade vigente;
- VI - estabelecer mecanismos para garantir condições gerais e manutenção da qualidade dos medicamentos e vacinas importados e o seu adequado armazenamento;
- VII - no caso de vacinas ou medicamentos que requeiram armazenamento sob refrigeração, assegurar o monitoramento contínuo da temperatura de conservação e transporte, durante o trânsito internacional, desde o momento do embarque até a chegada ao local de armazenamento do importador e notificar à Anvisa, imediatamente, caso tenha ocorrido excursão de temperatura que possa comprometer a qualidade do produto;
- VIII - responsabilizar-se pela avaliação das excursões de temperatura que venham a ocorrer durante o transporte dos produtos importados;
- IX - prestar orientações aos serviços de saúde sobre uso e cuidados de conservação dos produtos importados, assim como aos pacientes sobre como notificar as queixas técnicas e eventos adversos a eles relacionados;
- X - criar mecanismos para a realização do monitoramento pós-distribuição e pós-uso dos produtos importados e para que os casos de queixas técnicas e eventos adversos identificados sejam informados à Anvisa, por meio dos sistemas de informação adotados;
- XI - responsabilizar-se pelo recolhimento do produto importado quando determinado pela Anvisa ou quando houver indícios suficientes ou comprovação de desvio de qualidade, que possa representar risco à saúde;
- XII - informar aos pacientes de que o medicamento ou a vacina para Covid-19 não possui registro e nem autorização temporária para uso emergencial, em caráter experimental,

concedido pela ANVISA e que o referido produto apenas possui aprovação em agência regulatória sanitária estrangeira; e

XIII - apresentar a documentação requerida ao Instituto Nacional de Controle de Qualidade em Saúde (INCQS), nos termos da Resolução de Diretoria Colegiada - RDC nº 73, de 21 de outubro de 2008.

3. VOTO

Portanto, VOTO **FAVORAVELMENTE** à anuênciâa da importação, nos termos da Lei nº 14.124/21 e da RDC 476/21, pelo Ministério da Saúde dos lotes **ACA5483, ACB1226 e ACB1241** e por **NÃO AUTORIZAR** a importação do lote **NK0113, fabricado na planta Catalent US**, da Vacina Vaxzevria (*Previously COVID-19 Vacinne AstraZeneca*), objeto de doação do Governo de Portugal, a serem distribuídas através do Programa Nacional de Imunização (PNI) para enfrentamento da Pandemia de Covid-19, de acordo com a solicitação constante no Ofício nº 331/2021/DLOG/SE/MS.

Ainda, destaco que deverão ser tomadas medidas que mitiguem os riscos relacionados a informações em idioma estrangeiro, como a disponibilização das informações de bula e embalagem em português aos profissionais de saúde envolvidos na administração da vacina.

Ressalto que a autorização de importação excepcional pela Diretoria Colegiada da Anvisa **não isenta** o importador de cumprir os demais requisitos previstos na [RDC nº 81, de 5 de novembro de 2008](#) e demais normas aplicáveis, os quais serão avaliados no processo de importação pela GGPAF, área técnica responsável pela avaliação e liberação sanitária de produtos importados.

Encaminho o presente voto à Diretoria Colegiada da Anvisa para decisão final, por meio do Circuito Deliberativo.



Documento assinado eletronicamente por **Alex Machado Campos, Diretor**, em 30/11/2021, às 18:17, 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 **1690925** e o código CRC **66677A0A**.