

VOTO Nº 132/2021/SEI/DIRE1/ANVISA

Processo SEI nº 25351.930721/2021-20

Processo Datavisa: 25351.351295/2021-63

Expediente Efeito Suspensivo nº: 4162363/21-8

Empresa: INSTITUTO BUTANTAN

CNPJ: 61.821.344/0001-56

Assunto da Petição: Retirada de Efeito Suspensivo de Recurso Administrativo.

Analisa a solicitação de retirada do efeito suspensivo do recurso administrativo que informou a classe de risco e outras obrigações decorrentes do recolhimento. Aplicação da decisão tomada pela Dicol para a outra recorrente e para a mesma Resolução-RE. Isonomia.

Relator: [Antonio Barra Torres](#)

I – RELATÓRIO

1. Trata-se de indicação da retirada do efeito suspensivo do recurso administrativo de 1ª Instância, de expediente nº 4162363/21-8, realizada através do Despacho nº 454/2021/SEI/COINS/GIMED/GGFIS/DIRE4/ANVISA.
2. O presente recurso é referente às medidas constantes nos itens 2 e 3 da Resolução - RE 3.609, de 21/09/2021, publicada no Diário Oficial da União (DOU) em 22/09/2021.
3. Segue abaixo transcrição da referida Resolução:

*RESOLUÇÃO RE Nº 3.609, DE 21 DE SETEMBRO DE 2021
DOU DE 22/09/2021*

A Gerente-Geral de Inspeção e Fiscalização Sanitária, no uso das atribuições que lhe confere o art. 171, aliado ao art. 54, I, § 1º do Regimento Interno aprovado pela Resolução de Diretoria Colegiada - RDC nº 255, de 10 de dezembro de 2018, resolve:

Art. 1º Adotar a(s) medida(s) preventiva(s) constante(s) no ANEXO.

Art. 2º Esta Resolução entra em vigor na data de sua publicação.

ANA CAROLINA MOREIRA MARINO ARAUJO

1805.

1. Empresa: SECRETARIA DE ESTADO DA SAUDE

CNPJ: 46.374.500/0001-94

Produto - Apresentação (Lote): CORONAVAC (J202106033; H202106042; H202106043; H202107044; J202106039; L202106048); CORONAVAC (J202106025; J202106029; J202106030; J202106031; J202106032);

Tipo de Produto: Medicamento

Expediente nº: 3726307/21-2

Assunto: 70351 - Ações de Fiscalização em Vigilância Sanitária

Ações de fiscalização: Proibição - Armazenamento, Comercialização, Distribuição, Uso Recolhimento

Motivação: Considerando a evidente realização de etapa de fabricação em local não autorizado pela Anvisa, em desacordo com o Art. 16 Lei nº 14.124, de 10 de março de 2021, considerando as desistências a todos os pedidos de Certificação e excepcionalidades pelo Instituto Butantan e, considerando, o impedimento da empresa SINOVA LIFE SCIENCES CO., LTD a receber a inspeção da Anvisa em tempo hábil para decisão quanto à desinterdição dos lotes, o Instituto Butantan não foi capaz de conceder subsídios e evidências suficientes para garantir que os lotes envasados pela empresa SINOVA LIFE SCIENCES CO., LTD. (No. 41, Yongda Road, Daxing Biomedicine Industrial Base of Zhongguancun Science Park, Daxing District, Beijing, P. R. China) foram fabricados em condições satisfatórias de Boas Práticas de Fabricação.

2. Empresa: INSTITUTO BUTANTAN

CNPJ: 61.821.344/0001-56

Produto - Apresentação (Lote): CORONAVAC (202107101H; 202107102H; 202107103H; 202107104H; 202108108H);CORONAVAC (202108109H; 202108110H; 202108111H; 202108112H; 202108113H);CORONAVAC(202108114H; 202108115H; 202108116H e L202106038);

Tipo de Produto: Medicamento

Expediente nº: 3726373/21-1

Assunto: 70351 - Ações de Fiscalização em Vigilância Sanitária

Ações de fiscalização: Proibição - Armazenamento, Comercialização, Distribuição, Uso Recolhimento

Motivação: Considerando a evidente realização de etapa de fabricação em local não autorizado pela Anvisa, em desacordo com o Art. 9º da RDC nº 475, de 10 de março de 2021 e em desacordo com o uso Emergencial aprovado em Voto nº 141/2021/SEI/DIRE2/ANVISA deliberado e aprovado em CD_DN 762/2021 de 06/08/2021, Votos nº 10/2021/SEI/DIRE2/ANVISA, 14/2021/SEI/DIRE3/ANVISA e 14/2021/SEI/DIRE4/ANVISA deliberado e aprovado em DICOL de 22/01/2021 e Votos nº 6/2021/SEI/DIRE2/Anvisa, 1/2021/SEI/DIRE1/Anvisa, 7/2021/SEI/DIRE3/Anvisa, 10/2021/SEI/DIRE4/Anvisa e 5/2021/SEI/DIRE5/Anvisa deliberado e aprovado em DICOL de 17/01/2021, considerando as desistências a todos os pedidos de Certificação e excepcionalidades pelo Instituto Butantan e, considerando, o impedimento da empresa SINOVAC LIFE SCIENCES CO., LTD a receber a inspeção da Anvisa em tempo hábil para decisão quanto à desinterdição dos lotes, o Instituto Butantan não foi capaz de conceder subsídios e evidências suficientes para garantir que os lotes envasados pela empresa SINOVAC LIFE SCIENCES CO., LTD. (No. 41, Yongda Road, Daxing Biomedicine Industrial Base of Zhongguancun Science Park, Daxing District, Beijing, P. R. China) foram fabricados em condições satisfatórias de Boas Práticas de Fabricação.

3. Empresa: INSTITUTO BUTANTAN

CNPJ: 61.821.344/0001-56

Produto - Apresentação (Lote): CORONAVAC (J202106032; J202106033; H202106042; H202106043; H202106044; J202106039; L202106048); CORONAVAC (202108116H; L202106038; J202106025; J202106029; J202106030; J202106031); CORONAVAC (202108110H; 202108111H; 202108112H; 202108113H; 202108114H; 202108115H); CORONAVAC (202107101H; 202107102H; 202107103H; 202107104H; 202108108H; 202108109H);

Tipo de Produto: Medicamento

Expediente nº: 3726217/21-3

Assunto: 70358 - Revogação de Ações de Fiscalização em Vigilância Sanitária

Ações de fiscalização revogadas: Interdição cautelar

Motivação: Considerando a publicação das medidas preventivas sob expediente nº 3726307/21-2 e 3726373/21-1, que dispõe sobre a evidente realização de etapa de fabricação em local não autorizado pela Anvisa, em desacordo com o Art. 9º da RDC nº 475, de 10 de março de 2021 e em desacordo com o uso Emergencial aprovado em Voto nº 141/2021/SEI/DIRE2/ANVISA deliberado e aprovado em CD_DN 762/2021 de 06/08/2021, Votos nº 10/2021/SEI/DIRE2/ANVISA, 14/2021/SEI/DIRE3/ANVISA e 14/2021/SEI/DIRE4/ANVISA deliberado e aprovado em DICOL de 22/01/2021 e Votos nº 6/2021/SEI/DIRE2/Anvisa, 1/2021/SEI/DIRE1/Anvisa, 7/2021/SEI/DIRE3/Anvisa, 10/2021/SEI/DIRE4/Anvisa e 5/2021/SEI/DIRE5/Anvisa deliberado e aprovado em DICOL de 17/01/2021, as desistências a todos os pedidos de Certificação e excepcionalidades pelo Instituto Butantan e, o impedimento da empresa SINOVAC LIFE SCIENCES CO., LTD a receber a inspeção da Anvisa em tempo hábil para decisão quanto à desinterdição dos lotes, o Instituto Butantan não foi capaz de conceder subsídios e evidências suficientes para garantir que os lotes envasados pela empresa SINOVAC LIFE SCIENCES CO., LTD. (No. 41, Yongda Road, Daxing Biomedicine Industrial Base of Zhongguancun Science Park, Daxing District, Beijing, P. R. China) foram fabricados em condições satisfatórias de Boas Práticas de Fabricação.

4. Ocorre que o item 1 já foi deliberado pela Diretoria Colegiada da Agência por meio do Circuito Deliberativo – CD 1037/2021 – Retirada de Efeito Suspensivo, de 22/10/2021 onde a Diretoria Colegiada decidiu, por unanimidade, nos termos do voto da relatora – Voto nº 180/2021/SEI/DIRE2/Anvisa (SEI 1647029):

i) Manter o efeito suspensivo do recurso administrativo protocolado sob expediente nº 3784160/21-2 quanto à determinação de veiculação de mensagem de alerta aos consumidores, informando sobre a periculosidade ou nocividade do(s) lote(s) do medicamento por ele colocado no mercado, até que haja o julgamento do mérito quanto à classificação de risco da não conformidade;

ii) Estipular que a Secretaria de Saúde do Estado de São Paulo - SES/SP cumpra de imediato as determinações resultantes do ato fiscalizatório fixadas na (Resolução - Re nº 3.425, de 4 de setembro de 2021). Para tanto, de forma extraordinária e excepcional, utilizando a analogia e o substrato jurídico da Resolução de Diretoria Colegiada - RDC nº 55/2005, para que seja dada continuidade às ações fiscalizatórias decorrentes do processo de recolhimento, que são:

- comunicar às secretarias municipais de saúde e às vigilâncias sanitárias do recolhimento dos lotes adquiridos pela SES-SP e a motivação do recolhimento;
- enviar à Anvisa por meio do canal de comunicação estabelecido pela Gerência-Geral de Inspeção e Fiscalização Sanitária (GGFIS) os comprovantes do envio da informação à sua cadeia de distribuição (Secretarias Municipais de Saúde) e às Vigilâncias Sanitárias Municipais;
- apresentar à Anvisa os relatórios de monitoração de recolhimento através do encaminhamento do formulário estabelecido pela GGFIS; os quais deverão contemplar necessariamente o(s) número(s) do(s) lote(s) da vacina em que foi detectado a procedência de fabricante não autorizado pela Anvisa, o quantitativo distribuído, o quantitativo de unidades efetivamente recolhidas, o percentual representativo até aquele momento, sua distribuição pelos municípios do Estado de São Paulo; e,
- encaminhar o primeiro e os demais relatórios à Anvisa no prazo estabelecido pela GGFIS.

iii) Determinar a priorização do julgamento desse recurso na segunda instância (Gerência-Geral de Recursos - GGREC) e na (Diretoria colegiada), se aplicável.

II - DO VOTO QUE EMBASOU A DECISÃO DA DICOL

5. Transcrevo, na íntegra, o voto que embasou a decisão da DICOL:

VOTO Nº 180/2021/SEI/DIRE2/ANVISA

Processo nº 25351.927575/2021-55

Expediente nº 3784160/21-2

	Analisa a solicitação de retirada do efeito suspensivo do recurso administrativo impetrado pela SES em virtude do Ofício Eletrônico – N°- 3748481218, que informou a classe de risco e outras obrigações decorrentes do recolhimento.
--	---

Área responsável: COINS/GGFIS

Relator: Meiruze Sousa Freitas

Relatório

Trata-se de solicitação da Gerência Geral de Inspeção e Fiscalização Sanitária (GGFIS) referente à retirada do efeito suspensivo do recurso administrativo impetrado pela Secretaria de Saúde do Estado de São Paulo - SES/SP em virtude do Ofício Eletrônico – N° 3748481218, que informou a classe de risco e outras obrigações decorrentes do recolhimento da vacina Coronavac, lotes J202106033; H202106042; H202106043; H202107044; J202106039; L202106048; J202106025; J202106029; J202106030; J202106031; J202106032.

Neste recurso, a SES/SP requereu "ipsis litteris", conforme descrito abaixo:

"a) o recebimento e o processamento do presente recurso, conservando-se seu efeito suspensivo, nos termos regimentais;

b) a juntada dos documentos anexos e, também, dos documentos formais exigidos por essa r. Agência em razão da capitulação do caso na Resolução RDC nº 55/2005 (Anexo I), os quais já foram enviados previamente;

c) o exercício do juízo de retratação dessa r. Gerência-Geral, reclassificando-se a situação como Classe III (três) e afastando-se os demais consectários regulamentares atinentes às demais classes de risco;

d) o regular trâmite deste recurso, viabilizando-se a juntada de outros documentos técnicos aptos a reforçar o quanto exposto;

e) o integral provimento deste recurso, a fim de classificar o risco à saúde como Classe III (três), afastando-se, em definitivo, os demais consectários regulamentares atinentes às demais classes de risco."

Sobre as obrigações de recolhimento, constantes do Ofício Eletrônico – N° 3748481218, emitido pela ANVISA, a SES/SP se pronunciou que foi realizada a ampla veiculação pelas redes estadual e municipal paulista de saúde da Nota Informativa nº 187/2021-CGPNI/DEIDT/SVS/MS, do Ministério da Saúde, noticiando o bloqueio e o rastreio dos lotes interditados no Sistema de Insumos Estratégicos do Ministério da Saúde. Reforçou que a nota informativa foi replicada mais duas vezes por meio da Nota Informativa nº 08/2021- 1-CVE/CCD/SES-SP para intensificar a adoção de providências. Alegou ter realizado o mapeamento dos lotes, o monitoramento das pessoas que receberam doses dos lotes interditados por meio da Resolução RE nº 3.425 (DOU 04/09/2021), assim como apresentou o relatório de Análise de Segurança dos lotes objeto da referida Resolução.

A SES/SP também declarou que, após a publicação da Resolução RE nº 3.609, de 21/09/2021, determinou o recolhimento dos lotes anteriormente interditados, emitiu o Ofício GS 2725/2021 à rede de saúde paulista determinando a entrega imediata dos lotes que estavam segregados e em quarentena, separando-os com o controle da quantidade de frascos por município e lote, com orientações sobre a logística a ser adotada. Enviou também ao Ministério da Saúde o Ofício GS 2574/2021, no qual indicou o mapeamento exato das doses relativas aos lotes interditados, colocando-as à disposição da Pasta para a logística reversa de recolhimento.

Neste sentido, a SES/SP, entendendo que já realizou todas as medidas previstas de recolhimento e tratamento dos lotes objeto da Resolução RE nº 3.609, de 21/09/2021, concluiu, portanto, que não havia mais risco sanitário, solicitando a manutenção do efeito suspensivo ao recurso.

Esclareço que esta solicitação de manutenção do efeito suspensivo se refere apenas às determinações expressas no Ofício Eletrônico – n° 3748481218, enviado no processo de recolhimento. Segundo a GGFIS, a classificação de risco não é publicada em Diário Oficial da União - D.O.U., sendo comunicada somente por meio de Ofício Eletrônico, no caso, o Ofício N° 3748481218, que também incluiu outras obrigações decorrentes do recolhimento. Assim, destaco trechos do DESPACHO Nº 404/2021/SEI/COINS/GIMED/GGFIS/DIRE4/ANVISA, no qual a Gerência Geral de Inspeção e Fiscalização Sanitária (GGFIS) se manifestou, conforme segue:

"Conforme previsto no parágrafo 1º do artigo 6º da RDC 55 de 2005, considerando a classificação de risco à saúde como Classe I (um), a empresa acima discriminada deve protocolar junto à Anvisa, no prazo de 72 (setenta e duas) horas a contar a partir da data da publicação da RE vinculada ao expediente 3726307/21-2, sob código de assunto 70656 – "MEDICAMENTOS - Anuência para veicular publicidade contendo alerta à população, no prazo e condições indicadas pela autoridade sanitária", como petição secundária ao presente dossiê, as informações constantes do Anexo II da RDC 55/2005 (Anuência Prévia de Veiculação de Publicidade de Alerta à População), incluindo a mensagem a ser veiculada e o plano de mídia. A importadora deve veicular a mensagem de alerta à população nos termos previstos no art. 4º da Portaria 618/2019 da Secretaria de Defesa do Consumidor OU em meio impresso e eletrônico, direcionada aos profissionais e às instituições de saúde, e no seu site institucional. (a segunda opção deve ser usada somente nos casos de medicamento de uso exclusivamente hospitalar). Caso a empresa já tenha realizado o devido protocolo antes do recebimento deste ofício e não tenha obtido o devido pronunciamento da Anvisa, a empresa deve aditar ao presente dossiê cópia do protocolo e do conteúdo da petição de anuência previamente protocolada. Caso a empresa já tenha realizado o devido protocolo antes do recebimento deste ofício e já tenha recebido o devido pronunciamento da Anvisa, nenhuma ação adicional se faz necessária sobre este tópico."

No referido despacho, a GGFIS também se manifestou pela não retratação da decisão

pelas razões expostas nesse documento, conforme pontos destacados a seguir:

"O Endereço No. 41, Yongda Road, Daxing Biomedicine Industrial Base of Zhongguancun Science Park, Daxing District, Beijing, P. R. China. não está aprovado pela OMS e também não foi avaliado e aprovado pela Anvisa.

A SES alega que ocorreu a aprovação deste local pela autoridade regulatória da Indonésia, membro do PIC/S, porém não foi enviado pela Secretaria ou pelo Instituto Butantan nenhuma cópia do relatório de inspeção emitido por esta autoridade para a planta de Yongda, permanecendo a Anvisa sem documentação que comprove esta aprovação, no caso o relatório completo de inspeção.

Outra alegação seria a indicação de aprovação pela NMPA, autoridade regulatória chinesa. Novamente, não recebemos nenhum relatório emitido por esta agência, bem como não logramos êxito em conseguir tal documentação por meio das Assessoria Internacional da Anvisa. Ainda, em reunião realizada com esta agência, recebemos a confirmação de que esta autoridade não emite relatórios de inspeção conclusivos, existindo apenas uma lista de possíveis não conformidades detectadas nas inspeções, antes da empresa apresentar seu plano de ação.

A conclusão da categorização e classificação dos estabelecimentos segundo a legislação brasileira, harmonizada com as práticas internacionais e pactuadas com o SNVS seria:

i) Da inspeção de 24 a 26 de fevereiro de 2021

5 (cinco) Não conformidades Maiores

3 (três) Não conformidades Críticas

Resultado: AOD – Ação Oficial Determinada (anterior insatisfatório)

ii) Da inspeção de 16 a 18 de março de 2021

11 (onze) Não conformidades Maiores

5 (cinco) Não conformidades Menores

Resultado: AOD – Ação Oficial Determinada (anterior Insatisfatório).

Assim, fica claro ser uma situação de risco I, nos termos do Art. 2º RDC 55/2005 e posicionamento pela manutenção da classe de risco I.

a) Classe I: situação na qual existe alta probabilidade de que o uso ou exposição a um medicamento possa causar risco à saúde acarretando morte, ameaça à vida ou danos permanentes.

A classificação de risco adotada pela Anvisa está harmonizada com as melhores práticas internacionais e citamos normativos da Autoridade Reguladora da Europa (EMA) e a Autoridade Reguladora da Austrália que trazem em seu regimento exemplos de classe de risco I, exatamente o caso em tela: produto estéril injetável com risco de contaminação:

[Compilation of Community Procedures on Inspections and Exchange of Information \(europa.eu\)](http://europa.eu)

CLASS I Class I defects are potentially life threatening or could cause a serious risk to health. These must be notified through the Rapid Alert System in all cases. Examples: • Wrong product (label and contents are different products)

• Correct product but wrong strength, with serious medical consequences • Microbial contamination of sterile injectable or ophthalmic product • Chemical contamination with serious medical consequences • Mix-up of some products (rogues) with more than one container involved • Wrong active ingredient in a multi-component product, with serious medical consequences.

[Examples of different classes of recall action | Therapeutic Goods Administration \(TGA\)](#)

Class I examples

Medicine examples of Class I recalls:

- wrong product (label and contents are different products) with serious medical consequences
- chemical contamination with serious medical consequences
- microbial contamination of sterile injectable or ophthalmic product
- mix-up of some products ('rogues') with more than one container involved
- wrong active ingredient in a multi-component product with serious medical consequences.

Considerando que a utilização de medicamentos fabricados em local não aprovado pela Anvisa imprime o risco sanitário à saúde da população, acrescido de provas que indicam falhas de BPF na empresa fabricante, indico pela necessidade de retirada do efeito suspensivo, nos termos do §1º do artigo 17 da RDC 266:

...Art. 17. O recurso administrativo será recebido no efeito suspensivo, salvo os casos previstos nesta Resolução e demais normas correlatas. Despacho 404 (1617090) SEI 25351.925318/2021-89 / pg. 18 § 1º A autoridade prolatora da decisão recorrida, ao não reconsiderar sua decisão, deverá indicar, justificadamente e com base em risco sanitário, a necessidade, caso haja, de retirada do efeito suspensivo do recurso em questão."

Sendo este o relatório, segue a análise.

Análise

Inicialmente, cumpre esclarecer que a avaliação quanto ao efeito suspensivo do recurso sob análise se restringe à determinação expressa no Ofício Eletrônico – nº 374848121, emitido pela Gerência Geral de Inspeção e Fiscalização Sanitária, que culminou com a classificação de risco decorrente da não conformidade identificada. Isso porque o recorrente não contesta em recurso o recolhimento, em si, levado a efeito com base na decisão recorrida. Também não contesta as proibições de armazenamento, comercialização, distribuição e uso dos lotes da vacina Coronavac imputadas pela decisão.

Portanto, não estão em discussão na presente análise as ações de fiscalização publicadas na Resolução- RE nº 3.069, de 21 de setembro de 2021, que determinaram o recolhimento e resultaram na proibição de armazenamento, comercialização, distribuição e uso dos lotes da vacina Coronavac, com etapa de fabricação em local não autorizado pela Anvisa. Por sua vez, os fatos que ensejaram a classificação de risco também não estão em discussão. Nos termos da peça recursal, os fatos que resultaram na ação fiscal perpetrada pela Anvisa são incontroversos.

Importante ressaltar que a Coronavac é uma vacina aprovada pela Anvisa nos termos da Autorização de Uso Emergencial (AUE), concedida em 17 de janeiro de 2021. Para essa autorização, a Agência considerou, entre os dados e os ensaios clínicos fase I, II e III, a inspeção realizada in loco pelos inspetores da Anvisa no período de 30 de novembro

a 04 de dezembro de 2020, nas instalações da empresa Sinovac Life Sciences Co. Ltd., localizada na China, demonstrando o cumprimento das Boas Práticas de Fabricação para sustentar o uso emergencial da vacina, no cenário pandêmico e de calamidade em saúde pública enfrentado pelo Brasil.

Lembro que o procedimento de autorização de uso emergencial avalia a adequação das vacinas COVID-19 para o uso durante a atual emergência de saúde pública, permitindo, mesmo em um cenário de incertezas, a adoção das estratégias de saúde pública para minimizar os impactos dessa pandemia. Os pedidos de uso emergencial de vacinas avaliados pela Agência levaram em conta as melhores práticas da ciência regulatória. Dados de qualidade, segurança e eficácia foram analisados com robustez e adequado rigor técnico, a fim de determinar se os benefícios de uma plataforma vacinal superam os riscos de sua utilização.

Destaco que a vacina Coronavac recebeu aprovação para uso emergencial pela Organização Mundial da Saúde (OMS), por autoridades membros do Esquema de Cooperação em Inspeção Farmacêutica (PIC/S), e em pelo menos 40 (quarenta) países, incluindo três dos seis mais populosos do mundo – Bangladesh, Brasil, China, Indonésia, Paquistão e Turquia, conforme dados disponíveis em: <https://covid19.trackvaccines.org/vaccines/7/> e https://extranet.who.int/pqweb/sites/default/files/documents/Status_COVID_VAX_29Sept2021_0.pdf.

O contexto do cenário internacional da vacina é apenas para salientar que informações adicionais podem chegar à Agência por meio da rede de colaboração e acordos com as autoridades internacionais, bem como o papel da Anvisa no monitoramento contínuo da segurança durante o uso generalizado de uma vacina. O trabalho é executado em estreita colaboração com nossos parceiros de saúde pública e autoridades internacionais. O monitoramento da segurança das vacinas, busca garantir que os benefícios continuem a compensar os riscos. Assim, todas as vacinas autorizadas e distribuídas no Brasil estão sendo monitoradas continuamente pela vigilância diária das notificações de suspeitas de eventos adversos. Os dados gerados com o avançar do processo vacinal em larga escala são cuidadosamente analisados em conjunto com outras autoridades de saúde. Até o momento, os achados apontam para a manutenção da relação benefício versus o risco para todas as vacinas e não houve, até o momento, sinais adicionais de reações adversas para as vacinas Coronavac provenientes dos lotes recolhidos, as quais foram distribuídas pela SES-SP e aplicadas no estado de São Paulo, antes da interdição e recolhimento determinado pela Resolução Resolução - RE nº 3.069, de 21 de setembro de 2021.

Dito isso, cumpre apontar que a Gerência Geral de Inspeção e Fiscalização Sanitária atuou para evitar que mais brasileiros fossem expostos a uma vacina sob suspeita relativa a aspectos de qualidade e com potencial de prejuízo à saúde dos vacinados.

Neste campo, em que pese os benefícios da vacinação, é preciso reconhecer que existem problemas sanitários com a importação, distribuição e uso da vacina em condições não aprovadas, em especial, após a avaliação técnica realizada pela Gerência-Geral de Inspeção e Fiscalização Sanitária. Assim, não há espaço para ampliar as incertezas sobre os indivíduos que poderiam ser vacinados com os lotes recolhidos.

Ao determinar o recolhimento dos lotes da vacina Coronavac, a Agência atuou cumprindo a sua missão de proteger a saúde da população, conforme os preceitos éticos e legais, agindo com cautela, contenção, alerta e prudência na prática de servir ao interesse público.

Importante também ressaltar que eventual violação da condição da autorização de uso emergencial ou da autorização excepcional e temporária para importação, sobretudo quanto à condição primária de tal autorização - o envase em planta industrial não conhecida e não certificada pela Agência ou Organização Mundial da Saúde ou autoridade reguladora da China (National Medical Products Administration - NMPA) - está sujeita às penalidades previstas na Lei nº 6.437/77, implicando responsabilização direta do importador, por meio do Processo Administrativo Sanitário (PAS).

Na decisão de interdição e posterior determinação do recolhimento dos lotes, a premissa básica foi a importação, distribuição e uso da vacina Coronavac fora das condições autorizadas na AUE de 17/01/2021 e da autorização excepcional e temporária para importação, em especial quanto à realização da etapa de fabricação denominada envase, em um local não avaliado e não autorizado pela Anvisa, onde não foi possível comprovar que os lotes enviados ao Brasil foram envasados em condições assépticas e consequentemente sob as Boas Práticas de Fabricação-BPF's.

Importante esclarecer que a etapa de envase é crítica para produtos estéreis, especialmente vacinas, que não passam por esterilização terminal, ou seja, a esterilidade do produto é garantida pela adoção de adequadas práticas assépticas de fabricação, componente básico das boas práticas de fabricação.

Deste modo, esta Segunda Diretoria reitera o Ofício nº 538/2021/SEI/DIRE5/ANVISA (Processo nº 25351.926659/2021-71), enviado ao Secretário da Secretaria de Vigilância em Saúde do Ministério da Saúde, em atenção ao Ofício nº 2547/2021/SVS/MS, o qual encaminhou questionamento do Programa Nacional de Imunizações (PNI) à Anvisa referente à necessidade de revacinação, ou não, dos indivíduos que já tenham sido vacinados com doses das vacinas adsorvidas covid-19 (inativada) - Coronavac, provenientes de lotes interditados pela Agência, com subsequente determinação de recolhimento (Resolução-Re nº 3.425, de 4 de setembro de 2021). O referido ofício foi elaborado após a consolidação de informações provenientes da Gerência Geral de Medicamentos e Produtos Biológicos, da Gerência Geral de Inspeção e Fiscalização Sanitária e da Gerência Geral de Monitoramento de Produtos Sujeitos à Vigilância Sanitária e avaliação técnicas das diretorias, e posteriormente assinado pela Segunda, Quarta e Quinta Diretorias da Anvisa.

Portanto, é oportuno destacar alguns itens transpostos integralmente do mencionado Ofício 538/2021/SEI/DIRE5/ANVISA, conforme segue:

".....

5. Na concessão da AUE, a Anvisa determinou que o Instituto Butantan-IB garantisse que todo o ciclo de vida da vacina estivesse em conformidade com a autorização concedida, que os lotes produzidos e liberados estivessem de acordo com as boas práticas de fabricação e controle para a produção da vacina e do insumo farmacêutico ativo. Ainda nos termos da concessão, o IB assumiu o compromisso de instituir ação de farmacovigilância robusta e contínua, capaz de identificar a ocorrência de reações adversas e de sinais que poderiam comprometer a segurança da vacina.

.....

9. As vacinas a serem usadas na população brasileira devem, portanto, seja por

imposição legal, seja pelos elementos éticos e morais associados, atender fielmente aos padrões de qualidade e às diretrizes de boas práticas de fabricação e controle alinhadas à legislação sanitária do Brasil.

10. A certificação, nesse contexto, não traduz medida burocrática. A fim de proteger o paciente, de zelar por sua segurança e que, todos os medicamentos injetáveis devem apresentar-se estéreis, apirrogênicos e isentos de materiais particulados, condições que só podem ser asseguradas se os produtos forem fabricados e controlados a partir de padrões de qualidade apropriados para o seu uso pretendido e requerido. Portanto, as indústrias farmacêuticas devem seguir fielmente as BPFs, executando todos os processos de fabricação dentro dos parâmetros claramente definidos e sistematicamente revisados, permitindo que todo o ciclo de fabricação dos medicamentos ocorra em observância aos padrões de qualidade exigidos pelo Brasil, por meio de sua Agência reguladora.

11. Remetendo a Hipócrates (460 a 370 a.C.), que cunhou o postulado *primum non nocere* (primeiro não cause o dano), nesta linha da precaução, ao determinar o recolhimento de alguns lotes da vacina Coronavac, a Anvisa atuou para evitar que mais brasileiros fossem expostos a uma vacina sob suspeita relativa a aspectos de qualidade e que poderia causar um dano desnecessário aos vacinados. Neste campo, em que pese os benefícios da vacinação, é preciso reconhecer que existem problemas sanitários com a importação, distribuição e uso da vacina em condições não aprovadas, em especial, após a avaliação técnica realizada pela Gerência-Geral de Inspeção e Fiscalização Sanitária. Portanto, não havia espaço para ampliar as incertezas sobre os indivíduos que poderiam ser vacinados.

12. Entretanto, não podemos desconsiderar que pessoas já foram vacinadas com vacinas provenientes dos lotes recolhidos. Assim, para melhor compreensão e para apoiar a avaliação do Programa Nacional de Imunizações sobre essa temática, foi realizada uma avaliação circunscrita aos possíveis impactos e incertezas quanto à qualidade, eficácia e segurança da vacina fabricada em condições diferentes das aprovadas.

13. A Gerência Geral de Inspeção e Fiscalização Sanitária, corretamente, ao avaliar os lotes da vacina Coronavac provenientes de local de fabricação não certificado, inferiu naturalmente que não seria possível assegurar que tais lotes foram processados a partir de boas práticas de fabricação em condições assépticas, mesmo após a juntada de novos elementos por parte do importador. A documentação apresentada pelo IB não foi capaz de enfrentar o conjunto de dúvidas decorrentes do incidente e os novos documentos apresentados trouxeram evidências de inconformidades que trouxeram ainda mais dúvidas ao processo, culminado com a determinação de recolhimento dos lotes.

14. Contudo, a consulta apresentada pelo Programa Nacional de Imunização se circunscreve à avaliação relativa à necessidade de revacinação, ou não, dos indivíduos que já tenham sido vacinados com doses das vacinas adsorvidas covid-19 (inativada) - Coronavac, provenientes de lotes interditados - e com determinação de recolhimento - pela Agência. Logo, trata-se de questão voltada a avaliar, especialmente, se as vacinas já aplicadas, mas provenientes dos lotes a serem recolhidos, podem ser consideradas eficazes.

15. Entretanto, antes de tratar do aspecto de eficácia, cumpre esclarecer que, quanto ao aspecto da segurança, as vacinas já aplicadas parecem não ter representado risco à população beneficiada, conforme se depreende dos dados de farmacovigilância apresentados pela Secretaria de Estado de Saúde de São Paulo à Quinta Diretoria da Anvisa, cujo trabalho de acompanhamento demonstra que não há mudança no perfil dos efeitos adversos pós vacinais (EAPV) das vacinas sob questionamento quando comparadas às vacinas Coronavac já aplicadas até então.

16. De acordo com a Gerência de Farmacovigilância (GFARM), com base nas informações recebidas pela SES-SP e notificações de posse da Anvisa, até o momento, não foram identificados sinais de segurança que ensejassem ação adicional de monitoramento.

17. Considerando-se os dados de monitoramento de posse da Anvisa, até o momento, o VigiMed captou 58 notificações de suspeita de EAPV relacionadas aos lotes suspensos. Nesse universo, foram notificados EAPV não descritos, os quais também foram notificados para os demais lotes em conformidade, a exemplo de distúrbio menstrual, formigamento e palpitação. No entanto, não há evidências suficientes para afirmar relação causal entre a vacina e os EAPV não descritos. Dada essa ausência de informações, tais suspeitas de EAPV ainda não ensejaram novas medidas regulatórias.

18. A GFARM ressaltou que, com base nas notificações de EAPV, não há como inferir mudança no perfil benefício-risco para a vacina Coronavac entre os lotes suspensos e aqueles em conformidade (Nota Técnica nº 79/2021/SEI/GFARM/GGMON/DIRE5/ANVISA).

19. Quanto à eficácia das doses provenientes dos lotes a serem recolhidos - cerne do questionamento apresentado - o exame deve considerar quesitos associados à qualidade das vacinas, tais como: presença de material particulado, de microrganismos patogênicos e de endotoxinas, aspectos que podem demonstrar o comprometimento da esterilidade das vacinas envasadas, e, principalmente, a avaliação de potência da vacina.

20. Quanto à presença de material particulado, segundo a AUE aprovada pela Anvisa, a vacina Coronavac se apresenta na forma de "produto terminado como uma suspensão aquosa opalescente que pode formar precipitado, podendo ser homogeneizada por agitação. Não podem ser encontrados grumos ao sacudir." Assim, devido à característica da aparência da vacina, a presença de material particulado pode não ser visualizada a olho nu pelo profissional da saúde no momento da aplicação. Mesmo assim, não é possível estabelecer, de maneira sistemática, relação direta da presença de material particulado (se esse for identificado) com a eficácia da vacina, em especial, que tal condição possa necessariamente interferir na potência da vacina.

21. Quanto à presença de microrganismos patogênicos, importa destacar que, a área do local de fabricação destinada ao processamento de envase asséptico é considerada uma instalação complexa, que deve garantir total conformidade com os requisitos regulatórios da qualidade microbiológica dos produtos farmacêuticos, definida por padrões microbianos descritos em compêndios oficiais, farmacopeias e normas regulamentadoras. A ausência de microrganismos é uma condição fundamental para produtos estéreis, que somente pode ser garantida se houver a observância irrestrita das BPFs. A presença de microrganismos pode alterar as condições organolépticas e físico-químicas do produto, podendo, eventualmente, interferir no perfil de segurança da vacina. Entretanto, não é possível afirmar, de maneira consequente, que o desvio da qualidade possa interferir necessariamente na potência da vacina de vírus inativado.

22. Quanto à presença de endotoxinas, esses tipos de substâncias são estruturas complexas, de alto peso molecular, presentes na membrana externa de bactérias gram-negativas, e representam a principal fonte de pirogênio para a indústria farmacêutica

(MORALES, 2004). Estudos demonstraram que a injeção de bactérias gram-negativas vivas ou mortas provoca diversas reações patofisiológicas que variam de uma leve alteração de temperatura, alteração na contagem de leucócitos do sangue, coagulação intravascular disseminada, hipotensão, choque e até mesmo óbito. A detecção e a eliminação de endotoxina bacteriana em fármacos são de suma importância para os usuários (FUKUMORI et al., 2008). A endotoxina resiste ao calor, dessecação, pH extremos e vários tratamentos químicos, por isso a validação do processo de destruição ou remoção da endotoxina na produção de injetáveis é um fator crítico para o fabricante (PINTO, T.; KANEKO; PINTO, A., 2015). Assim, caso esteja presente, há riscos das endotoxinas para a segurança de uso do produto. No entanto, é preciso pontuar que a presença de endotoxina não está relacionada diretamente à redução de potência da vacina ou à sua eficácia. Importante destacar que o potencial de periculosidade é maior quando se trata de injetável de uso exclusivo por via intravenosa. O risco será ainda maior quando se trata de produto com inoculação intratecal, em que a experiência demonstrou ser a endotoxina 1000 vezes mais potente que na via intravenosa (Pinto, 2003). Aqui, vale pontuar que a vacina Coronavac é de uso parenteral, com administração pela via intramuscular.

23. No âmbito dessa avaliação, é possível indicar que as consequências dos possíveis desvios de qualidade dos lotes da vacina Coronavac, fabricados em local não autorizado, podem afetar a segurança da vacina, podendo exacerbar a sua reatogenicidade e o aparecimento de eventos adversos, tais como dor local, calafrios, febre, hipotensão, alteração da coagulação, choque pirogênico e outros. Logo, é essencial que permaneça em curso o monitoramento dos indivíduos que foram vacinados com os lotes interditados e que resultaram na determinação de recolhimento pela Anvisa.

24. Contudo, a inferência sobre o comprometimento da eficácia é uma avaliação ainda mais ampla, que deve considerar a tecnologia da vacina, a procedência, a manutenção ou não das especificações da qualidade, as condições de fabricação do insumo farmacêutico ativo e o possível impacto da alteração no local de envase na potência da vacina, bem como outras informações.

25. Cabe destacar que o ensaio de potência tem o objetivo de avaliar a atividade da vacina, ou seja, sua capacidade de induzir uma resposta imunológica após administração. Dessa forma, a potência pode ser considerada como um parâmetro indireto de avaliação da eficácia da vacina, apesar de não substituir os estudos clínicos imprescindíveis à determinação da eficácia dos medicamentos e vacinas.

26. Sobre esse aspecto, cumpre esclarecer que não é esperado que a etapa de envase interfira na potência do produto quando as linhas fabris são muito parecidas. As possíveis consequências de alterações no local de envase da vacina estão mais relacionadas a aspectos de qualidade e segurança do produto, conforme bem explanado anteriormente neste documento. Portanto, estando a potência dos lotes envasados em novo local próxima àquela dos lotes clínicos, espera-se efeito semelhante da vacina em termos de eficácia.

27. Tal racional é subsidiado pela Instrução Normativa nº 65, de 20 de agosto de 2020, que regulamenta a classificação das alterações pós-registro e condições e documentos técnicos necessários para instruir as petições de alteração pós-registro e de cancelamento de registro dos produtos biológicos, e que estabelece a necessidade de apresentação de documentos relacionados às Boas Práticas de Fabricação e à qualidade da vacina no caso de inclusão de uma instalação de fabricação do produto terminado (incluindo formulação e/ou envase e embalagem primária), reforçando que o uso de lotes de vacina envasados em local não previamente aprovado pela Agência representa preocupação, principalmente, quanto à segurança do produto, justificando a atuação cautelar e preventiva da GGFIS. Nesse cenário, ressalta-se a importância do monitoramento robusto dos indivíduos vacinados.

28. Nessa abordagem, relacionamos as seguintes considerações:

- a eficácia é a capacidade de uma vacina prevenir o desenvolvimento da Covid-19, em especial o acometimento da doença nas formas graves e de óbitos;
- na AUE da Coronavac, foi amplamente informado que o resultado global para eficácia primária da vacina é de 50,39% com intervalo de confiança (IC) de 95 % de 35,26% - 61,98%, considerando casos confirmados virologicamente de Covid-19 que ocorreram no período, com início duas semanas após a segunda vacinação, com escore maior ou igual 2, ou seja, pacientes sintomáticos de todas as gravidades;
- em uma abordagem simples e superficial, a imunidade contra as doenças infecciosas se desenvolve em resposta a antígenos. Os antígenos são definidos como moléculas que são reconhecidas pelo sistema imunológico e induzem uma resposta imunológica específica com a formação de anticorpos;
- em uma pandemia, a cobertura vacinal elevada é essencial para proteger a população e para diminuir o risco de infecção de quem não pode se vacinar por qualquer motivo; e
- em uma minoria de pessoas, as vacinas podem não gerar imunidade efetiva, portanto, se expostas ao agente infeccioso, elas podem adoecer – daí o fenômeno ser denominado “falha vacinal”. Essa falha depende de diversos fatores entre eles o tipo de vacina utilizada, a idade, a condição de saúde de quem a recebe, entre outros fatores.

29. Sobre a potência, principal aspecto de qualidade relacionado à eficácia da vacina, segundo a NOTA TÉCNICA Nº 139/2021/SEI/GP BIO/GGMED/DIRE2/ANVISA, temos que:

“não se espera que as doses administradas provenientes dos lotes interditados de forma cautelar apresentassem potência aquém da necessária, uma vez que não foram encontrados indícios na documentação avaliada de impacto nos atributos de qualidade da vacina relacionados à potência do produto. Não obstante, os indivíduos que porventura foram vacinados com essas doses devem ser monitorados quanto ao aparecimento de reações adversas, uma vez que não foi possível atestar pela documentação apresentada que as linhas de envase adicionadas cumprem com as Boas Práticas de Fabricação para envase asséptico.”

30. Segundo consta no Parecer Público de avaliação de solicitação de autorização temporária de uso emergencial, em caráter experimental, da vacina adsorvida covid-19 (inativada) – Instituto Butantan, emitido e publicado no portal da Anvisa, por meio do link: <https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/paf/coronavirus/arquivos/arquivos-vacinas-uso-emergencial/ppam-final-vacina-adsorvida-covid-19-inativada-butan-2.pdf>, temos que:

- A empresa apresentou as especificações definidas para o controle de qualidade da vacina na forma de produto terminado. As especificações e métodos de controle de qualidade foram baseados na Farmacopeia Chinesa ou desenvolvidos in-house. Alguns testes são equivalentes à Farmacopeia Europeia, sendo que os demais a empresa deverá implementar o teste referenciado pela Farmacopeia Europeia ou por outro compêndio oficial reconhecido pela Anvisa;
- Para o controle de qualidade do produto a granel são realizados os testes de esterilidade, taxa de adsorção de antígeno, pH, conteúdo de alumínio e potência. Para o controle da qualidade da vacina são realizados os testes de identificação, aspecto, volume extraível, pH, conteúdo de alumínio, osmolalidade, conteúdo de antígeno pós-dissociação, esterilidade, toxicidade inespecífica, endotoxinas bacterianas;
- A Sinovac LifeSciences Co. Ltd. foi a empresa responsável pelo desenvolvimento e fabricação da substância ativa, do produto a granel, do produto terminado e do armazenamento do banco de células, bem como a realização de testes de controle de qualidade para sua liberação, além de realização de estudos de estabilidade, controles em processo e controle de qualidade de excipientes, adjuvantes e embalagem dos lotes do uso emergencial. O fabricante forneceu uma descrição do processo de fabricação, contemplando os controles em processo realizados, a definição das etapas críticas do processo, os equipamentos e insumos utilizados na produção da substância ativa;
- A planta da Sinovac LifeSciences Co. Ltd. na China, onde ocorreu a fabricação do insumo farmacêutico biológico ativo, é certificada para as Boas Práticas de Fabricação pela Anvisa, por meio da Resolução - RE nº 5.300, de 21/12/2020 (insumos farmacêuticos ativos biológicos: antígeno do vírus inativado SARS-CoV-2);
- O processo de fabricação da substância ativa é composto pelas etapas de upstream e downstream. Na etapa de upstream é realizada a cultura celular, propagação do vírus e inativação do vírus. Na etapa de downstream, são realizadas uma série de etapas de purificação/concentração para remover impurezas relacionadas ao processo, filtração e embalagem, gerando o produto a granel;
- As impurezas identificadas no granel da vacina adsorvida covid-19 (inativada) são impurezas derivadas do processo, para as quais foram estabelecidas especificações para o seu controle. Nenhuma impureza relacionada ao produto foi identificada até o momento. Além disso, a empresa realizou testes para o controle de agentes adventícios, com o objetivo de mitigar possíveis riscos;
- O recipiente utilizado para o armazenamento do granel da substância ativa é um sistema de uso único de 200L;
- A Sinovac LifeSciences Co. Ltd. foi a empresa responsável pela fabricação da substância ativa, do produto a granel, do produto terminado e do armazenamento do banco de células, bem como a realização de testes de controle de qualidade para liberação destes produtos, além de realização de estudos de estabilidade, controles em processo e controle de qualidade de excipientes, adjuvantes e embalagem dos lotes do uso emergencial. O fabricante forneceu uma descrição do processo de fabricação, contemplando os controles em processo realizados, a definição das etapas críticas do processo, os equipamentos e insumos utilizados na produção da vacina. O processo de fabricação da vacina adsorvida covid-19 (inativada), produto terminado, consiste em 3 etapas, incluindo a preparação do adjuvante de alumínio, formulação do granel final e envase.

31. Por todo o exposto, considerando que a vacina utiliza tecnologia de vírus inativado; que não foi identificado desvio quanto à origem e qualidade do IFA utilizado na vacina; e o que se conhece da condição autorizada da vacina Coronavac, há indicativos de que as não conformidades apontadas pela Gerência Geral de Inspeção e Fiscalização Sanitária para o envase da vacina em local não autorizado podem interferir na sua qualidade e na sua segurança, mas não é possível afirmar que exista necessária projeção sobre a eficácia, especialmente porque não é possível indicar diretamente perda de potência da vacina. Logo, não é precisa a afirmação de que a vacina perde necessariamente a sua eficácia, nos termos aprovados na AUE, a partir das inconformidades decorrentes da inobservância das BPFs no envase da Vacina. Aqui, a discussão se dá no campo da probabilidade.

32. De toda sorte, a utilização de vacinas não certificadas pelo órgão regulador – especialmente sob o ponto de vista das boas práticas de fabricação - constitui erro grave e primário, que projeta ambiente de incertezas e de escala de probabilidades os quais não se adequam ao projeto original do regulador sanitário de oferecer à população, com alto grau de confiabilidade, vacinas certificadas, seguras e eficazes.

33. As vacinas só devem ser aplicadas com absoluta certeza de sua segurança, e com elevada consciência técnica de sua qualidade e eficácia."

Após essa prévia contextualização, é importante novamente considerar que estamos em uma pandemia sem precedentes e que tem causado grandes impactos à saúde pública brasileira. Deste modo, em muitas situações, a Anvisa adotou medidas excepcionais e extraordinárias, fora do rito comum. Em todas essas ações buscamos sopesar e mitigar os riscos sanitários em relação aos benefícios da nossa atuação. Em todos os momentos avaliamos as evidências científicas disponíveis e equilibramos cuidadosamente os riscos com os respectivos benefícios, conhecidos ou potenciais, de um produto ou de uma atuação.

Reitero que a ferramenta regulatória da autorização de uso emergencial é diferente da concessão do registro sanitário. Na AUE, a Anvisa avalia a totalidade das evidências científicas disponíveis e equilibra cuidadosamente os riscos conhecidos ou potenciais com os benefícios da vacina para uso durante essa emergência de saúde pública.

A Anvisa continua revisando os dados de segurança assim que disponíveis, e, se necessário, adota medidas protetivas de natureza cautelar para salvaguardar a saúde pública.

Segundo os dados veiculados na imprensa, nesta semana, o Brasil alcançou a marca de mais de 100 milhões de pessoas totalmente vacinadas contra a covid-19 com duas doses ou com a dose única, o equivalente a 47% da população do Brasil. Mais de 70% da população está vacinada com, ao menos, uma dose de imunizantes. Contextualizo com esses números para lembrar do papel da vacina e da quantidade de brasileiros que

foram imunizados com a Coronavac. Também lembro que, em torno de 4 (quatro) milhões de brasileiros, tomaram vacinas dos mesmos lotes recolhidos, para os quais, segundo a GFARM e o monitoramento feito pela SES-SP, não houve aumento da incidência e nem mudança do perfil das reações adversas conhecidas.

A GGFIS baseou a sua decisão de classificação de risco como nível I, usando as diretrizes ordinárias estabelecidas na Resolução-RDC n° 55, de 17 de março de 2005, em referências internacionais e no seu procedimento padrão.

Segundo a RDC 55/2005, temos:

Art 2º Para os efeitos deste regulamento, são adotadas as seguintes definições:

.....

IV - Classificação de Risco à Saúde: determinação de classes (I, II e III) de qualificação de risco relativo à saúde, a que uma população está exposta pelo uso do medicamento com indícios suficientes ou comprovação de desvio de qualidade, ou uso de medicamentos cujo registro tenha sido cancelado em virtude de ausência de segurança e eficácia nos seguintes termos:

a) Classe I: situação na qual existe alta probabilidade de que o uso ou exposição a um medicamento possa **causar risco à saúde acarretando morte, ameaça à vida ou danos permanentes. (grifo nosso)**

Após todo esse período de pandemia e com atuação diligente da Anvisa, temos tratado os temas relacionados às vacinas contra a Covid 19 de forma ampla e com avaliação multifatorial, favorecendo o seu uso racional e seguro. Estamos em um momento de informações de todas as vertentes. Assim, apesar da adequada medida sanitária do recolhimento dos lotes da Coronavac no momento em que a Anvisa tomou conhecimento da irregularidade, pondero que a classificação de risco deve considerar todo o cenário, tais como o impacto da infração sanitária na segurança e na eficácia, no que se conhece sobre uma vacina que está em amplo uso no Brasil e em outros países. A medida deve ser proporcional, especialmente em um cenário pandêmico em que as regras ordinárias podem não ser aplicáveis na sua integralidade. O impacto da classificação também não deve contribuir para medo ou pânico, de forma a comprometer os avanços já obtidos com a vacinação. Pelo exposto no Ofício 538/2021/SEI/DIRE/ANVISA enviado à SVS/MS, é possível inferir que não há indicativos de risco de morte, ameaça à vida ou danos permanentes aos vacinados com os mesmos lotes recolhidos da Coronavac, em especial, considerando a avaliação realizada pela GFARM/GGMON, até os dias atuais.

É importante que as medidas regulatórias considerem todas as informações conhecidas e o cenário da pandemia. Ressalto a importância dos dados de farmacovigilância e da avaliação multidisciplinar, até mesmo para a classificação de risco de uma adequada medida sanitária que determinou o recolhimento dos lotes da Coronavac. Nessa situação em particular, outros elementos podem ser considerados para apoiar a classificação de risco. Ao adotar a medida de recolhimento, proibição de distribuição, comercialização e uso dos lotes da Coronavac, foram interrompidos/impedidos possíveis danos à saúde, evitando que brasileiros pudessem ser expostos a uma vacina sob suspeita da sua qualidade. Entretanto, há de se discutir a aplicabilidade dos efeitos da classificação de risco de nível I, inclusive com uma discussão ampla do direito ao contraditório.

A classificação de risco prevista na RDC n° 55, de 17 de março de 2005, implica em ações e prazos diferenciados. O Ofício Eletrônico – N° 3748481218, ao classificar a não conformidade como de classe I, comunicou a necessidade de atuação do ente regulado em condições condizentes à essa classificação. Destacadamente, os casos de classes I e II devem veicular alerta aos consumidores, nos termos do artigo 6º, vejamos:

Art.6º O detentor do registro, deverá veicular mensagem de alerta aos consumidores, informando sobre a periculosidade ou nocividade do(s) lote(s) do medicamento por ele colocado no mercado, nos casos definidos nas classes I e II da classificação de risco à saúde previstas no inciso IV do art. 2º do presente regulamento.

§1º A mensagem de alerta referida no caput deste artigo, deverá ser expressa de maneira compreensível aos consumidores, descrevendo o tipo de desvio e os riscos a eles inerentes, bem como estabelecendo os meios de comunicação a serem utilizados e submetida à Anuência Prévia da ANVISA, nos termos do formulário constante no ANEXO II, em até 72(setenta e duas) horas a contar da ciência de indícios suficientes ou comprovação do desvio, conforme estabelece o artigo 41-b da Lei n.º 9.782/99 e demais critérios para a anuência disponibilizados no endereço eletrônico www.anvisa.gov.br

§2º A empresa responsável ficará obrigada a veicular publicidade contendo alerta à população, no prazo e nas condições previamente estabelecidas pela autoridade sanitária, a fim de atingir a área de distribuição do produto, conforme informação consignada no formulário constante no ANEXO II.

§3º A ANVISA terá um prazo de até 48 (quarenta e oito) horas, após a protocolização do Formulário de Anuência Prévia, para aprovar ou informar as correções necessárias para a mensagem de alerta aos consumidores, proposta pelo detentor do registro.

§4º Após a anuência da ANVISA, o detentor do registro deverá promover imediatamente veiculação da mensagem de alerta à população.

A Resolução-RDC n° 55/2005 é uma norma ordinária elaborada em um cenário regulatório muito diferente do atual e que necessita ser aprimorada, principalmente se considerarmos os avanços das normativas atuais da Anvisa, a nova concepção e responsabilidades do setor regulado e a interação mundial das informações. Ademais, a referida regulamentação não oferece uma solução adequada para o caso em debate em que mais de 3.700.000 pessoas já tomaram a vacina Coronavac proveniente dos lotes recolhidos por adequada precaução sanitária.

Novamente chamo atenção para a situação excepcional do caso e toda a sua singularidade, especialmente no contexto da emergência de saúde pública e crise sanitária enfrentada pelo Brasil. Para seguir nesta questão regulatória é preciso ponderar que a citada regulamentação não enfrenta a realidade circunstancial e particular apresentada no caso do recolhimento dos lotes da Coronavac. Portanto, ao aplicar nesta situação específica a literalidade da normativa e dos procedimentos ordinários utilizados pela área técnica quando da interpretação da norma, nos afastamos da proporcionalidade das medidas administrativas que podem ser adotadas em situações excepcionais.

O que deve ser avaliado no presente recurso é a retirada ou não do seu efeito suspensivo. Nesse aspecto, a RDC n° 266, de 2019, disciplina que "evidenciado o risco sanitário, o recurso administrativo será direcionado à Diretoria Colegiada para decisão quanto à retirada do efeito suspensivo". Ou seja, o aspecto central da presente avaliação remete ao risco sanitário.

Novamente cito que os lotes relacionados às irregularidades referentes ao local de envase da vacina já estão com seu processo de recolhimento sendo finalizado, não havendo, portanto, mais exposição da população aos mesmos e se os dados de monitoramento não indicaram alteração no perfil de segurança da vacina, lembro que aqui não estamos tratando do mérito da classificação, mas sim da eventual retirada do efeito suspensivo do recurso, o que levaria à adoção imediata das ações intrínsecas à classe I, de acordo com a RDC nº 55, de 2005.

De acordo com a Lei de Introdução às normas do Direito Brasileiro, nas esferas administrativa, controladora e judicial, não se decidirá com base em valores jurídicos abstratos sem que sejam consideradas as consequências práticas da decisão (Art. 20).

Nesse sentido, há de se enxergar que o efeito prático e essencial da ação fiscal publicada em RE já foi plenamente alcançado, na medida em que o próprio recorrente informa ter promovido o recolhimento dos produtos. Logo, o enfrentamento do risco sanitário decorrente da irregularidade identificada não está mais em questão; remanesce, apenas, em sede de recurso, a discussão quanto à classificação de risco e suas consequências práticas.

É importante lembrar que a Coronavac passou pelas etapas exigidas dos ensaios clínicos. Além disso, as ações de monitoramento estão sendo capazes de demonstrar que essa vacina continua segura e eficaz. Segundo a OMS, todas as vacinas que alcançaram a Lista de Uso de Emergencial da Organização são altamente eficazes na prevenção de doenças graves e hospitalização devido à COVID-19.

A COVID-19 ainda é uma grande ameaça à saúde da população mundial, embora as vacinas já estejam disponíveis. Por isso, reitero que a vacinação massiva e a adoção de intervenções eficientes são os mecanismos que contribuem com a esperança de acabar com o dano global da pandemia da COVID-19.

Mais uma vez, destaco que a resposta da Anvisa à emergência de saúde pública da COVID-19 é uma prioridade. A Agência e seus servidores estão comprometidos em fortalecer as ações de saúde pública e construir resiliência, respondendo as demandas segundo os interesses da sociedade e em prol da saúde coletiva dos brasileiros.

Estamos enfrentando questões inéditas, tudo isso mantendo nossas conexões em prol do bem comum, reforçando a importância de termos um regulador independente que baseia as decisões nos dados científicos, nas evidências, ao mesmo tempo em que é possível sermos flexíveis e ágeis para responder à crise de saúde pública que enfrentamos.

É neste contexto que se deve ressaltar a importância da atuação e análise da GGFIS, em especial pelas célere e diligentes medidas de interdição cautelar, a avaliação das informações adicionais, reuniões com o Instituto Butantan e com a autoridade reguladora da China (National Medical Products Administration- NMPA), bem como a posterior adoção das medidas que determinaram o recolhimento e proibição do uso dos lotes não conformes da vacina Coronavac, provenientes de planta fabril não autorizada pela Anvisa. Ou seja, as medidas sanitárias adotadas impediram que mais pessoas fossem expostas a uma vacina em condições não conformes aos padrões sanitários do Brasil, cabendo aos importadores adotar as medidas adequadas para que esses lotes não sejam mais disponibilizados no país.

Não obstante, é oportuno lembrar que os efeitos do recolhimento dos lotes da vacina Coronavac também estão sob a égide da PORTARIA DO MINISTRO Nº 618/2019, do Ministério da Justiça e Segurança Pública, que disciplina o procedimento de comunicação da nocividade ou periculosidade de produtos e serviços após sua colocação no mercado de consumo, conforme previsto nos parágrafos 1º e 2º do art. 10 da Lei nº 8.078, de 11 de setembro de 1990.

Antes do voto, pontuo que todos nós temos atuado desde o início de 2020 para a superação dos desafios sem precedentes dessa pandemia. Além das responsabilidades centrais, a necessidade de respostas à pandemia vem definindo muito as nossas ações. Importante lembrar que a Anvisa trabalha em estreita colaboração com as partes interessadas, parceiros governamentais para compreender e enfrentar os desafios do sistema de saúde e da sociedade em todo o país.

Considerando o já exposto, em face do recurso administrativo referente às ações decorrentes da classificação de risco, entendo que há argumentos plausíveis que justifiquem a manutenção do efeito suspensivo quanto aos efeitos da classificação de risco como nível I, em especial ao disposto no artigo 6º da RDC 55/2005.

Como já demonstrado, a aplicação automática da Resolução-RDC nº 55/2005 – especialmente quanto à classificação de risco – não parece se amoldar à singularidade do caso concreto, uma vez que, debelado o risco sanitário com o recolhimento dos produtos, as consequências práticas decorrentes da manutenção classificação Classe I tendem a desproporcionalidade e a uma sensação de agravamento do incidente, que é incompatível com os dados já coletados pela autoridade sanitária. Assim, como a mencionada regulamentação não oferece uma solução adequada para o caso em debate, há necessidade de modulação da medida pela diretoria colegiada até que o mérito do presente recurso seja julgado pelas instâncias competentes.

Ainda que o tema em debate seja a discussão e deliberação sobre a retirada ou não do efeito suspensivo do recurso administrativo impetrado pela SES-SP, entendo que a decisão de manter o efeito suspensivo impõe a necessidade de modulação para que a impetrante cumpra de pronto as determinações imediatas, resultantes do ato fiscalizatório determinado na Resolução-Re nº 3.425, de 4 de setembro de 2021. Portanto, uso, por analogia, o racional contido em parte da RDC nº 55/2005, para que seja dada continuidade a ações fiscalizatórias decorrentes do processo de recolhimento. Os quais são:

- 1- comunicar às secretarias municipais de saúde e às vigilâncias sanitárias do recolhimento dos lotes adquiridos pela SES-SP e a motivação do recolhimento;
- 2- enviar à Anvisa por meio do canal de comunicação estabelecido pela GGFIS, os comprovantes do envio da informação à sua cadeia de distribuição (Secretarias Municipais de Saúde) e às Vigilâncias Sanitárias Municipais;
- 3- apresentar à Anvisa os relatórios de monitoração de recolhimento, através do encaminhamento do formulário estabelecido pela GGFIS, os quais deverão contemplar necessariamente o(s) número(s) do(s) lote(s) da vacina em que foi detectado a procedência de fabricante não autorizado pela Anvisa, o quantitativo distribuído, o quantitativo de unidades efetivamente recolhidas, o percentual representativo até aquele momento, sua distribuição pelos municípios do Estado de São Paulo;
- 4- encaminhar o primeiro e os demais relatórios à Anvisa no prazo estabelecido pela Gerência Geral de Inspeção e Fiscalização Sanitária.

Por fim, aponto que a princípio não foi atribuída mudança do perfil de segurança da vacina; que não há causalidade identificada quanto aos lotes recolhidos,

ou seja, que os lotes da Coronavac tenham causado grave risco à saúde ou que tenham acarretado morte e ameaçado a vida ou, ainda, que tenham causado danos permanentes à saúde. Assim, considerando todo o cenário aqui exposto, lembro que para situações singulares, em especial de uma vacina já aplicada no braço de milhões de brasileiros, é admissível a adoção de medidas particulares, proporcionais e excepcionais, contudo alinhadas às medidas de saúde pública.

Voto

Diante do exposto, Voto por:

1. *Manter o efeito suspensivo do recurso administrativo protocolado sob expediente nº 3784160/21-2 quanto à determinação de veiculação de mensagem de alerta aos consumidores, informando sobre a periculosidade ou nocividade do(s) lote(s) do medicamento por ele colocado no mercado, até que haja o julgamento do mérito quanto à classificação de risco da não conformidade;*
2. *Estipular que a SES-SP cumpra de imediato as determinações resultantes do ato fiscalizatório fixadas na (Resolução-Re nº 3.425, de 4 de setembro de 2021). Para tanto, de forma extraordinária e excepcional, uso a analogia e o substrato jurídico da Resolução RDC nº 55, de 2005 para que seja dada continuidade às ações fiscalizatórias decorrentes do processo de recolhimento, que são:*
 - *comunicar às secretarias municipais de saúde e às vigilâncias sanitárias do recolhimento dos lotes adquiridos pela SES-SP e a motivação do recolhimento;*
 - *enviar à Anvisa por meio do canal de comunicação estabelecido pela GGFIS os comprovantes do envio da informação à sua cadeia de distribuição (Secretarias Municipais de Saúde) e às Vigilâncias Sanitárias Municipais;*
 - *apresentar à Anvisa os relatórios de monitoração de recolhimento através do encaminhamento do formulário estabelecido pela GGFIS; os quais deverão contemplar necessariamente o(s) número(s) do(s) lote(s) da vacina em que foi detectado a procedência de fabricante não autorizado pela Anvisa, o quantitativo distribuído, o quantitativo de unidades efetivamente recolhidas, o percentual representativo até aquele momento, sua distribuição pelos municípios do Estado de São Paulo.*
 - *encaminhar o primeiro e os demais relatórios à Anvisa no prazo estabelecido pela Gerência Geral de Inspeção e Fiscalização Sanitária.*
3. *Determinar a priorização do julgamento desse recurso na segunda instância (Gerência-Geral de Recursos - GGREC) e na (Diretoria colegiada), se aplicável.*

Solicito por fim, a inclusão em circuito deliberativo, para decisão final da Diretoria Colegiada da Anvisa.

III - ANÁLISE

6. A Resolução - RE 3.609/2021 possui medidas sanitárias adotadas para o mesmo produto, mas para duas empresas distintas, a saber, SECRETARIA DE ESTADO DA SAUDE – SES (item 1 da RE) e Instituto Butantan (itens 2 e 3 da RE), sendo que cada uma apresentou um recurso administrativo referente a seu(s) item(ns).
7. As análises de efeito suspensivo dos recursos foram sorteadas a relatores diferentes sendo que a referente ao item 1 já foi deliberada pela Diretoria Colegiada, conforme decisão citada.
8. O objeto do presente voto é a análise de efeito suspensivo do recurso interposto contra os itens 2 e 3, pelo Instituto Butantan, no entanto tal análise já foi realizada no Voto nº 180/2021/SEI/DIRE2/Anvisa (SEI 1647029) acatado por unanimidade pela Dicol.
9. Portanto, considerando-se que a motivação das medidas de todos os itens publicados na recorrida RE foi a mesma e que a Diretoria Colegiada já apresentou decisão sobre o tema, considero que a decisão da Dicol deve ser aplicável a todos os itens da RE recorrida, a fim de se garantir isonomia e harmonização de decisões.

IV - CONCLUSÃO DO RELATOR

10. Pelo exposto, VOTO por aplicar a decisão da Dicol proferida para o item 1, também aos itens 2 e 3, da Resolução - RE 3.609/2021, nos termos Voto nº 180/2021/SEI/DIRE2/Anvisa (SEI 1647029) que embasou a decisão da DICOL e foi aprovado por unanimidade, quais sejam:
 - i) Manter o efeito suspensivo do recurso administrativo quanto à determinação de veiculação de mensagem de alerta aos consumidores, informando sobre a periculosidade ou nocividade do(s) lote(s) do medicamento por ele colocado no mercado, até que haja o julgamento do mérito quanto à classificação de risco da não conformidade;
 - ii) Estipular que o Instituto Butantan cumpra de imediato as determinações resultantes do ato fiscalizatório fixadas na (Resolução - Re nº 3.425, de 4 de setembro de 2021). Para tanto, de forma extraordinária e excepcional, utilizando a analogia e o substrato jurídico da Resolução de Diretoria Colegiada - RDC nº 55/2005, para que seja dada continuidade às ações fiscalizatórias decorrentes do processo de recolhimento, que são:
 - comunicar às secretarias municipais de saúde e às vigilâncias sanitárias do recolhimento

dos lotes e a motivação do recolhimento;

- enviar à Anvisa por meio do canal de comunicação estabelecido pela Gerência-Geral de Inspeção e Fiscalização Sanitária (GGFIS) os comprovantes do envio da informação à sua cadeia de distribuição;
- apresentar à Anvisa os relatórios de monitoração de recolhimento através do encaminhamento do formulário estabelecido pela GGFIS; os quais deverão contemplar necessariamente o(s) número(s) do(s) lote(s) da vacina em que foi detectado a procedência de fabricante não autorizado pela Anvisa, o quantitativo distribuído, o quantitativo de unidades efetivamente recolhidas, o percentual representativo até aquele momento; e,
- encaminhar o primeiro e os demais relatórios à Anvisa no prazo estabelecido pela GGFIS.

iii) Determinar a priorização do julgamento desse recurso na segunda instância (Gerência-Geral de Recursos - GGREC) e na (Diretoria Colegiada), se aplicável.

11. Determino, ainda, que os recursos das recorrentes citadas no presente voto sejam tratados em conjunto pela GGREC.



Documento assinado eletronicamente por **Antonio Barra Torres, Diretor-Presidente**, em 03/12/2021, às 10:35, 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 **1695440** e o código CRC **78606B45**.