

VOTO Nº 150/2021/SEI/DIRE5/ANVISA

Processo nº 25351.911872/2021-89

Expediente nº 1954262/21-3

Pedido de autorização para importação excepcional de vacina 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, de 10 de março de 2021.

Área responsável: DIRE5

Relator: ALEX MACHADO CAMPOS

1. RELATÓRIO

Trata-se de pedido de autorização para importação excepcional da vacina Sputnik V 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, proveniente do Estado do Amapá.

O seguinte pedido de importação dessa vacina foi recebido pela Anvisa e está contemplado neste Voto:

Estado / Município	Processo SEI	Ofício	Data de recebimento	Cronograma para 2021 (doses)
Amapá	25351.911872/2021-89	Ofício nº 033/GOV	23/4/2021	Maio: 150.000; Junho: 150.000; Julho: 150.000 Total: 450.000

Quanto aos trâmites do processo de importação na Agência, apresento, a seguir, a cronologia dos fatos desde o recebimento do pedido de autorização excepcional e temporária para importação da vacina Sputnik V ora em deliberação.

A Anvisa enviou Ofício ao governador do Estado do Amapá, contendo as diligências necessárias para o saneamento da instrução processual, conforme tabela abaixo:

Estado / Município	Processo SEI	Ofício Anvisa / Data
Amapá	25351.911872/2021-89	Ofício nº 995/2021/SEI/GADIP-CG/ANVISA de 28/04

O ofício informou que a Anvisa, para oferecer o parecer estabelecido no *caput* do art. 16 da Lei nº 14.124/2021, deve conferir se o registro concedido pela autoridade sanitária internacional alcançou os requisitos mínimos de qualidade, segurança e eficácia, conforme estabelecido pelo § 3º desse mesmo artigo. Nesse sentido, foi verificado que o Certificado de

Registro emitido pelo Ministério da Saúde da Rússia não veio consubstanciado por relatório técnico ou dossiê, que ateste os aspectos de qualidade, segurança e eficácia da vacina que subsidiaram a decisão da autoridade estrangeira.

Assim, com fulcro no § 2º do art. 16 da Lei nº 14.124/2021, foi requerida a apresentação do relatório técnico de avaliação emitido ou publicado pela autoridade sanitária responsável pela aprovação do registro da referida vacina (§ 3º do art. 16 da Lei nº 14.124/2021) ou, ainda, de outras informações quanto aos aspectos técnicos de qualidade, segurança e eficácia da vacina que aportassem para o preenchimento do requisito legal. Também foi informado que dados referentes ao uso da vacina por outros países poderiam ser úteis no cenário de autorização de importação da vacina para uso no Brasil.

As únicas respostas à diligência da Anvisa foram recebidas dos estados da Bahia, no dia 23/04, e de Sergipe e Piauí, no dia 26/04, por meio dos Ofícios nº PGE/PA n.145/2021, 001/2021/NATS/PGE/SE e 734/2021/SESAPI-PI/GAB, respectivamente, que encaminharam carta emitida pelo Ministério da Saúde Russo, bem como o 10º Informe de vigilância de segurança em vacinas do Ministério da Saúde da Argentina.

Destaco que, passados mais de 20 dias do envio do referido Ofício, o estado do Amapá não acostou novos documentos ao processo de importação. De qualquer forma, durante todo esse tempo, a Anvisa continuou a buscar informações por meio de suas relações internacionais e de processos em curso na Agência.

Por fim, antes de passar à análise, cumpre informar que, conforme deliberado pela Diretoria Colegiada da Anvisa na 7ª Reunião Extraordinária Pública, ocorrida em 26 de abril de 2021 (https://www.gov.br/anvisa/pt-br/composicao/diretoria-colegiada/reunioes-da-diretoria/processos/2021/copy2_of_processos-deliberados-na-7a-reuniao-extraordinaria-publica-de-26-de-abril-de-2021), caso mantidos os status probatórios para análise dos pedidos de importação da vacina Sputnik V, a Diretoria Colegiada da Anvisa deliberará sobre os processos remanescentes por meio de Circuito Deliberativo.

2. ANÁLISE

Foram apresentados pelos solicitantes os seguintes documentos que compõe o processo:

- Ofício contendo o cronograma de importação;
- Declaração atestando o descumprimento do Plano Nacional de Operacionalização da Vacinação contra a Covid-19;
- Declaração atestando a adoção das estratégias de monitoramento e cumprimento das diretrizes de farmacovigilância; e
- Certificado do registro do produto na Rússia, país onde o produto é fabricado.

No que se refere ao certificado de registro da vacina na Rússia, o documento não apresenta as informações estabelecidas pela Lei 14.124/21, na medida que não é possível, a partir dele, inferir que a vacina atende aos padrões de qualidade, de eficácia e de segurança estabelecidos pela OMS ou pelo ICH e pelo PIC/S. Portanto, o § 3º do art. 16 da Lei 14.124/2021 não foi atendido.

Outro documento faltante foi o requerido pelo inciso V do art. 12 da RDC 476/21, que estabelece a necessidade de apresentação do Licenciamento de importação (LI) registrado no SISCOMEX. No entanto, nos pleitos ora em deliberação, foi informado que quanto o Licenciamento de Importação (LI) esteja expressamente citado no inciso V do

artigo 12 da RDC 476/21 como componente do dossiê para autorização de importação, não se mostrou possível a sua inserção. Esse documento somente poderá ser expedido após a devida produção dos lotes e análise e emissão dos certificados de liberação do produto, fatos que somente ocorrerão após as devidas garantias de aprovação da nacionalização da vacina pela Anvisa. Ou seja, a efetiva produção e disponibilização da vacina encontra-se condicionada à concessão da autorização de importação excepcional por esta Agência reguladora, permitindo aos Estados e Municípios o cumprimento das exigências legais para execução do contrato de aquisição da vacina e seu uso imediato, voltado à imunização de sua população.

Adicionalmente ao já disposto no Voto nº 120/2021/SEI/DIRE5/ANVISA, a Gerência Geral de Inspeção e Fiscalização Sanitária (GGFIS) emitiu novo documento após realização de inspeção à Rússia. Dessa forma, por meio da Nota Técnica nº 131/2021/SEI/GGFIS/DIRE4/ANVISA, a área destacou que o certificado de registro da Autoridade Sanitária Russa informa que a cadeia de fabricação da vacina é constituída de 7 (sete) plantas envolvidas em etapas de fabricação, são elas:

1. FGBU “NITsEM «M.F.Gamale»” do Ministério da Saúde de Rússia (Filial “Megamal” do FGBU “NITsEM «M.F.Gamale»” do Ministério da Saúde de Rússia);
2. AO Binnofarm;
3. AO Generium;
4. AO R-Farm;
5. ZAO BIOKAD;
6. ZAO LEKKO; e
7. OJSC Pharmstandard - UfaVITA.

Observa-se que apenas o local de Fabricação "AO GENERIUM" possui certificação de boas práticas de fabricação emitida pela Anvisa para a linha de produtos estéreis. No entanto, foi evidenciado durante a inspeção que se trata de linha distinta da linha utilizada para a vacina ora em análise. Além disso, a empresa também possui certificação para a linha de Insumo Farmacêutico Ativo Biológico (IFAB) para o anticorpo monoclonal Eculizumabe.

Ainda, o relatório de inspeção de 2018 desta mesma empresa, enviado pela autoridade reguladora da Turquia, país membro do Esquema de Cooperação em Inspeção Farmacêutica (PIC/S), não contemplava a linha de vacinas. A linha inspecionada era somente a de anticorpos monoclonais.

O local OJSC Pharmstandard – UfaVITA foi inspecionado por país membro da União Europeia (EU), mais especificamente pela autoridade da Letônia, em 2015, não estando disponível informação a respeito de qual linha foi verificada na ocasião. Na documentação apresentada não é possível saber se a linha em que a vacina é fabricada é a mesma linha inspecionada. Essa informação somente poderia ser confirmada por meio da apresentação do relatório de inspeção, o que não foi enviado pelo requerente. A empresa foi classificada como GMPC ("Good manufacturing practices compliant").

A área destaca que a documentação constante no pleito de importação excepcional não permite identificar quais seriam as plantas envolvidas na fabricação do produto destinado ao Brasil, além de não ser possível identificar o fabricante do Insumo Farmacêutico Biológico (IFA Biológico).

Diante da ausência do Relatório Técnico de Aprovação emitido pela autoridade

Russa, não é possível atestar que as sete plantas descritas no Certificado de Registro Russo são capazes de fabricar de forma consistente a vacina Gam-Covi-Vac com a qualidade adequada para o uso requerido. Assim como, não é possível atestar que as empresas são capazes de mitigar todos os riscos envolvidos em uma fabricação farmacêutica de forma a garantir um produto de qualidade, seguro e eficaz.

A GGFIS, no âmbito de suas competências, buscou todas as informações disponíveis nos bancos de dados internos e nas bases de dados a que possui acesso na tentativa de suprir essa lacuna de informações. Além disso, a Assessoria Internacional da Anvisa (AINTE) tentou obter as informações junto a outras autoridades estrangeiras, conforme descrito na Nota Técnica nº 14/2021/SEI/AINTE/GADIP/ANVISA, no entanto os dados necessários não foram obtidos.

Diante da ausência de informações, foram iniciadas tratativas para viabilizar o agendamento de Inspeção na Rússia, com pedido de apoio a AINTE quanto às tratativas junto ao Fundo Russo de Investimento Direto (RDIF, sigla em inglês) para viabilizar a inspeção.

Nesse sentido, em reunião realizada em 17/03/2021 (Sei 1375176) com o RDIF, foi informado que a fabricação do insumo farmacêutico biológico e do produto acabado destinado ao Brasil seria realizada somente na planta Generium na Rússia. Mediante essa informação, em reunião realizada no dia 07/04/2021 com participantes da GGFIS, da AINTE, do Ministério da Saúde Russo e do RDIF foi solicitada proposição de data para realização da inspeção na empresa Generium localizada na cidade de Vladimir. Os representantes russos ressaltaram que a inspeção precisaria ser o mais célere e o menos disruptiva possível considerando que a empresa estava trabalhando com ampla fabricação de forma a atender as necessidades de vacinação da população russa, propondo 3 (três) dias de inspeção. A Anvisa, propôs 5 (cinco) dias de inspeção considerando que não seria possível cobrir em menor tempo todos os itens da agenda para as duas linhas: IFA biológico e produto acabado. Em comum acordo, foi agendada a data de inspeção proposta pelos russos no período de 15 a 21/04/2021. A Gerência de Inspeção e Fiscalização Sanitária de Medicamentos GIMED/GGFIS procedeu com os trâmites internos de convocação de três inspetores devidamente capacitados e emissão de passagens.

No entanto, posteriormente, em reunião realizada no dia 09/04, na presença do RDIF, foi informado que além da empresa Generium, a empresa Pharmstandard - UfaVITA também seria responsável pela fabricação do produto acabado destinado ao Brasil. Na mesma data, em reunião realizada com representantes da GGFIS, da AINTE e do RDIF foi definida a inspeção do produto acabado na empresa Pharmstandard - UfaVITA localizada na cidade de Ufa, no período de 19 a 23/04/2021. A GIMED/GGFIS procedeu com os trâmites internos de convocação de duas inspetoras devidamente capacitadas e emissão de passagens.

Ato contínuo, em reunião realizada no dia 12/04/2021, com a participação de representantes da GGFIS, da AINTE e do RDIF, foi solicitado pelo RDIF o adiamento da inspeção na Generium sendo proposta a data de 19 a 23/04/2021, alegando pendências para a confirmação e entrada no sistema da autoridade local das autorizações imigratórias, o que foi prontamente acatado pela Anvisa. A GIMED/GGFIS procedeu com novos trâmites internos de convocação, e solicitação de cancelamento das passagens já emitidas e nova emissão de passagens.

Em reunião realizada no dia 14/04/2021, com a participação de representantes da GGFIS, da AINTE, do RDIF e do Instituto de Inspeção de Boas Práticas e o Ministério da Indústria e Comércio Russo foi solicitado pelos representantes Russos o cancelamento da inspeção presencial sugerindo inspeção remota nas plantas. A GGFIS ressaltou que para os

dois casos (Generium e Pharmstandard-UfaVITA) se fazia necessária a realização da inspeção presencial, ressaltando o prazo para conclusão dos pedidos de importação excepcional e ponderando que as inspeções remotas em países de língua não inglesa, costumam ter a duração de 2-3 semanas. Por fim, as duas inspeções foram mantidas conforme as datas previamente acordadas.

Destaco que a manifestação da GGFIS considera as avaliações realizadas presencialmente em duas plantas fabris indicadas pelo Fundo Russo de Investimento Direto (RDIF) como fabricantes da vacina Gam-Covid-Vac, nas seguintes condições:

- Insumo Biológico – Fabricação somente na Generium S.A., localizada na Rua Zavodskaya, Edifício 273/263, Região Petushinkiy, Povoado de Volguinskiy - 601125, Distrito de Vladimir - Rússia;
- Frasco-ampolas de 5 doses – Fabricados na Generium S.A., localizada na Rua Zavodskaya, Edifício 273/263, Região Petushinkiy, Povoado de Volguinskiy - 601125, Distrito de Vladimir - Rússia;
- Ampola de vidro – Dose única – Fabricado na OJSC Pharmstandard-UfaVITA, localizada no endereço 28 Khudayberdina St., Ufa 450077, Republic of Bashkortostan, Rússia.

Outros fabricantes, tanto do Insumo Farmacêutico Biológico quanto da Vacina acabada, eventualmente solicitados ou com intenção de envio para o Brasil, devem ser objeto de avaliação específica, considerado as suas condições de fabricação.

Uma questão de preocupação apontada pela GGFIS para a vacina acabada, tanto a oriunda da Generium quanto a envasada e embalada pela Pharmstandard-UfaVita, reside no material de rotulagem/embalagem.

Trata-se de uma vacina que possui dois componentes distintos, devendo o esquema vacinal utilizado respeitar não somente o prazo entre as doses, mas também a ordem dos componentes I e II, composto de diferentes tipos de adenovírus (AD26 e AD05).

O material de embalagem das ampolas e frasco-ampolas está exclusivamente em idioma russo, utilizando o alfabeto cirílico. Para as ampolas fabricadas pela Pharmstandard-UfaVita, há um anel no pescoço destas, uma marcação circular, e uma faixa no rótulo, nas cores azul e vermelha diferenciando o componente I e II. No caso dos frasco-ampolas fabricados pela Generium, o esquema de cores utiliza branco e verde nas tampas dos frascos, com uma cor específica identificando cada componente.

Pelo fato do material de rotulagem utilizada não permitir a fácil leitura pelos profissionais de saúde no momento da aplicação, estando em outro idioma que inclusive utiliza outro alfabeto, há preocupação que este esquema de cores não seja suficiente para evitar falhas em um futuro programa de vacinação utilizando esta vacina, ampliando o risco de ocorrência de erros devido a trocas entre os componentes, tanto na primeira quanto na segunda doses. Ademais, não há previsão de material nos idiomas português ou inglês neste momento.

Ainda, a GGFIS ressaltou que, até o início das inspeções em 19/04/2021, não havia sido informado pelo requerente nenhuma atividade relacionada às vacinas destinadas ao mercado nacional que seriam realizadas em outro local. Assim, ambas as equipes se deslocaram até Moscou, conforme planejamento conjunto entre a Anvisa e RDIF, sendo as missões normalmente iniciadas no dia 19 de abril de 2021. Ainda no dia 19, durante as discussões para ajuste fino das agendas de inspeção, quando da discussão sobre as

atividades realizadas no laboratório de controle de qualidade e liberação dos lotes das vacinas acabadas, ambas as equipes foram então informadas de que todos os ensaios de controle de qualidade da vacina (exceto os testes de esterilidade e endotoxinas bacterianas da vacina fabricada pela Pharmstandard-UfaVita), bem como a efetiva aprovação dos lotes comerciais eram realizados nas instalações do Instituto Gamaleya e não nas fabricantes contratadas.

Mediante esta informação, os inspetores comunicaram a situação à equipe gestora no Brasil, sendo definido pela necessidade de avaliação *in loco* destas instalações. Assim, já no dia 20/4, o RDIF foi comunicado da necessidade da inspeção no instituto Gamaleya, que foi planejada pela equipe inspetora para ocorrer no dia 23 de abril de 2021, sendo então requisitado pelo representante do RDIF quais seriam os inspetores que compareceriam no local. Tal necessidade da inspeção nas instalações do Instituto Gamaleya foi reforçada na reunião inicial de apresentação dos achados, na presença do representante do RDIF, no 21 de abril de 2021. Nesta mesma data, após as atividades matinais, os inspetores receberam o retorno do requerente que indicou não ser possível a ida às instalações devido à impossibilidade de emissão da autorização formal no prazo, visando as atividades que foram indicadas para ocorrer no dia 23 de abril de 2021.

Como se tratava de uma atividade necessária, visto que os controles de qualidade para a liberação e a revisão final do dossiê de fabricação dos lotes ocorreria nestas instalações, a equipe insistiu na necessidade da inspeção. Na quinta-feira, dia 22 de abril, véspera da data planejada para esta atividade, o representante do RDIF confirmou a impossibilidade, sendo então oferecido a possibilidade de uma reunião com representantes do Instituto Gamaleya na sede do RDIF.

Tendo em vista que as discussões para a efetiva inspeção no local restaram infrutíferas, decidiu-se pela realização da reunião para a avaliação de alguns itens de forma documental e discussões técnicas, a serem realizadas na sede do RFDI no dia 23 de abril de 2021. Nesta data, a equipe inspetora compareceu ao local, estando presente um representante do laboratório de controle de qualidade (CQ) do instituto Gamaleya.

Foi iniciada discussão sobre os CPPs (Critical Process Parameters), CQAs (Critical Quality Attributes) e IPCs (In Process Controls), porém o representante do Instituto Gamaleya presente na reunião realizada na sede do RFDI indicou ser responsável pelo Laboratório de Controle de Qualidade e não estar ciente dos dados que foram utilizados durante o desenvolvimento para estabelecer os parâmetros, não sendo possível então avançar neste ponto.

Por fim, a GGFIS conclui que as empresas Generium S.A. e OJSC Pharmstandard-UfaVITA não cumprem integralmente com as boas práticas de fabricação. Tratam-se de processos fabris que estão ainda com estudos em andamento para garantir que todos os parâmetros de qualidade sejam efetivamente demonstrados. Há pontos em aberto que implicariam em restrições à circulação do produto.

Ainda, deve ser considerado que os parâmetros de qualidade (em processo e de liberação) foram estabelecidos pelo Instituto Gamaleya, sendo utilizados como base para as validações realizadas pelos fabricantes contratados para a conclusão sobre a reprodutibilidade do processo fabril, não sendo estes avaliados no processo de inspeção, devido às inspeções terem acontecidos em empresas terceiras contratadas e o representante do Instituto Gamaleya na reunião do dia 23 de abril de 2021 no RDIF ser do Controle de Qualidade e não do desenvolvimento.

Caso estes parâmetros sejam considerados insuficientes ou inadequados pela avaliação do desenvolvimento do produto durante a análise de dados de qualidade e clínicos

pela área competente, ainda que seguidos pelos fabricantes contratados, ou seja, fabricados dentro das boas práticas de fabricação, não seriam suficientes para demonstrar a qualidade final do produto, cujas especificações devem ser definidas com base na análise dos dados de desenvolvimento e as utilizadas em rotina devem ser semelhantes às especificações para matérias-primas ou para produtos acabados, conforme o caso.

Portanto, considerando a documentação apresentada nos processos de solicitação de autorização excepcional e temporária enviados à Anvisa; considerando as informações obtidas junto às demais autoridades reguladoras; considerando todas informações disponíveis na Anvisa e considerando os dados obtidos durante a inspeção presencial, o parecer da GGFIS foi de que os dados demonstram que, neste momento, o risco inerente à fabricação não é possível de ser superado tanto para o IFB fabricado (Generium) quanto para os produtos acabados em frasco ampola 5 doses (Generium) ou ampola em dose única (Pharmstandard UfaVITA).

3. VOTO

Assim, diante da ausência de novas informações e documentos acostados ao processo ora em deliberação e me valendo de todos os documentos, apresentações técnicas e debates ocorridos por ocasião da 7ª Reunião Extraordinária Pública da Diretoria Colegiada da Anvisa, ocorrida em 26 de abril de 2021 (https://www.gov.br/anvisa/pt-br/composicao/diretoria-colegiada/reunioes-da-diretoria/processos/2021/copy2_of_processos-deliberados-na-7a-reuniao-extraordinaria-publica-de-26-de-abril-de-2021), apresento como fundamento as mesmas razões que subsidiaram a decisão da Diretoria Colegiada na referida reunião, que decidiu, por unanimidade, não autorizar os pedidos sob exame de autorização excepcional e temporária para importação e distribuição da vacina Sputnik V.

Para o pleito ora em deliberação, o relatório técnico de avaliação da autoridade sanitária internacional ainda não foi apresentado e os aspectos lacunosos não foram supridos conforme apresentações técnicas e conforme extensamente demonstrado na 7ª Reunião Extraordinária Pública de 26 de abril de 2021 (https://www.gov.br/anvisa/pt-br/composicao/diretoria-colegiada/reunioes-da-diretoria/processos/2021/copy2_of_processos-deliberados-na-7a-reuniao-extraordinaria-publica-de-26-de-abril-de-2021). Portanto, diante de todo o exposto, verifica-se que o pleito em análise não atende neste momento às disposições da Lei nº 14.124/2021 e RDC nº 476/2021, razão pela qual VOTO pela não aprovação do pedido sob exame de autorização excepcional e temporária para importação e distribuição da vacina Sputnik V.

Registro que a deliberação de hoje é uma fotografia do momento, o que significa que novos pedidos sempre podem ser efetuados à luz de novas evidências.



Documento assinado eletronicamente por **Alex Machado Campos, Diretor**, em 21/05/2021, às 10:16, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 6º, § 1º, do Decreto nº 8.539, de 8 de outubro de 2015
http://www.planalto.gov.br/ccivil_03/_Ato2015-2018/2015/Decreto/D8539.htm.



A autenticidade deste documento pode ser conferida no site <https://sei.anvisa.gov.br/autenticidade>, informando o código verificador **1460247** e o código CRC **3BEFB375**.

