



VOTO Nº 120/2021/SEI/DIRE5/ANVISA

Processo nº 25351.911708/2021-71

Pedidos 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. MANIFESTAÇÃO INICIAL

Trago à deliberação os pedidos 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, dos Estados da Bahia, Acre, Rio Grande do Norte, Maranhão, Mato Grosso, Piauí, Ceará, Sergipe, Pernambuco e Rondônia.

Os seguintes pedidos de importação dessa vacina foram recebidos pela Anvisa e estão contemplados neste Voto:

Estado / Município	Processo SEI	Ofício	Data de recebimento	Cronograma para 2021 (doses)
Bahia	25351.908713/2021-05	Ofício Conjunto GE/SESAB nº 01/2021	26/3/2021	Abril: 520.620; Maio: 1.301.540; Junho: 2.603.090; Julho: 5.345.030 Total: 9.770.280
Acre	25351.908922/2021-41	Ofício nº 988/2021/SESACRE	29/3/2021	Abril: 37.300; Maio: 93.260; Junho: 186.500; Julho: 339.280 Total: 656.340
Rio Grande do Norte	25351.908914/2021-02	Ofício nº 140/2021-GAC	29/3/2021	Abril: 15.980; Maio: 39.970; Junho: 79.930; Julho: 164.130 Total: 300.010
Maranhão	25351.908872/2021-00	Ofício nº 46/2021-GG	29/3/2021	Abril: 244.210; Maio: 610.500; Junho: 1.221.000; Julho: 2.507.150 Total: 4.582.860
Mato Grosso	25351.908882/2021-37	Ofício nº 0320/2021/GBSES/SES/MT	29/3/2021	Abril: 405.000; Maio: 270.000; Junho: 270.000; Julho: 265.500 Total: 1.201.500
Piauí	25351.909058/2021-02	Ofício nº 339/GG	30/3/2021	Abril: 115.820; Maio: 289.560; Junho: 579.110; Julho: 1.189.120 Total: 2.173.610
Ceará	25351.909116/2021-90	Ofício GABSEC nº 2021/1129	30/3/2021	Abril: 385.158; Maio: 962.896; Junho: 1.925.792; Julho: 2.307.764 Total: 5.581.610
Sergipe	25351.909108/2021-	Ofício nº 019/2021 - Ref.:	30/3/2021	Abril: 21.310; Maio: 53.290; Junho:

	43	017/2021/GAB/GOV		106.570; Julho: 218.830 Total: 400.000
Pernambuco	25351.909270/2021-61	Ofício GAB/DGAJ nº 070/2021	31/3/2021	Abril: 213.150; Maio: 532.850; Junho: 1.065.710; Julho: 2.188.290 Total: 4.000.000
Rondônia	25351.909300/2021-30	Ofício nº 1573/2021/GOV-RED	01/4/2021	Abril: 53.280; Maio: 133.210; Junho: 266.430; Julho: 484.670 Total: 937.590

Cumpra promover esclarecimento inicial quanto ao eixo regulatório que guiará, na sequência, a nossa análise e espelhará o nosso voto.

Os pedidos de importação protocolados pelos entes subnacionais foram ancorados em legislação recente, a Lei 14.124/21, que veio a disciplinar modalidade regulatória nova, denominada: Autorização Excepcional e Temporária para a Importação.

Essa modalidade instituída pela lei em nada se confunde com os processos que resultam em concessão de registro da vacina ou que permitem o seu uso emergencial. Nas modalidades regulatórias de registro de uma vacina ou de autorização do uso emergencial, o tipo de trabalho exercido pela Anvisa é do público conhecido, assim como do meio acadêmico e científico. Trata-se de exame robusto, detalhado, de reconhecido rigor analítico, ensejando, ou não, o aval e o selo da Anvisa em função dos aspectos de segurança, qualidade e eficácia.

Na importação excepcional, objeto da presente deliberação, estamos diante de modalidade regulatória com rito, em princípio, mais abreviado e acelerado, na medida em que a Anvisa se limitaria a inferir, a partir de um relatório técnico emitido por outra autoridade sanitária, se aspectos de segurança, qualidade e eficácia foram observados por tal autoridade.

De acordo com o art. 16 da Lei 14.124/21, a União, os Estados, os Municípios e o Distrito Federal podem promover a importação excepcional de vacinas para combater à Covid-19, que não possuam o registro sanitário definitivo na Anvisa, desde que registrados ou autorizados para uso emergencial pelas autoridades sanitárias estrangeiras que define, entre as quais, a autoridade da Rússia.

Estabeleceu a lei, também, que a Anvisa, conforme estabelecido em ato regulamentar próprio - RDC nº 476/21 -, deve oferecer parecer e decidir em sete dias úteis sobre o pedido de importação. Contudo, prevê a norma que na ausência do relatório técnico de avaliação da autoridade sanitária internacional, o prazo dessa decisão será de até 30 (trinta) dias.

A norma definiu ainda que o relatório técnico da avaliação das vacinas contra a Covid-19, emitido ou publicado pelas autoridades sanitárias internacionais, deve 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.

Cumpra realçar que não consta, nos dez processos de importação em exame, o relatório técnico de avaliação da vacina produzido pela autoridade sanitária internacional.

A Anvisa notificou todos os estados, requerendo a apresentação do relatório técnico da vacina no âmbito do pedido de importação, e abriu caminho ainda para que outros documentos ou relatórios pudessem ser apresentados, em substituição ao relatório técnico da vacina, desde que capazes de demonstrar, minimamente, o preenchimento dos requisitos de qualidade, de eficácia e de segurança exigidos pela lei.

Diante da ausência do relatório técnico, restou a Anvisa, guiada pelo senso de urgência e diante da necessidade de viabilizarmos mais vacinas para o Brasil, adotar um conjunto de iniciativas que pudessem resultar em elementos sólidos visando a superação da ausência do relatório.

Por essa razão, recolho a partir daqui as contribuições das áreas técnicas da Anvisa, que, na ausência do referido relatório, se debruçaram sobre os documentos e elementos disponíveis a respeito da Sputnik V.

Gostaria de cumprimentar os técnicos da Anvisa, seus especialistas, pelas apresentações, pela disciplina metodológica, pelo compromisso com os rigores da ciência e, sobretudo, pelo esforço permanente de tentar construir pontes, caminhos regulatórios, que nos levem ao acesso a mais medicamentos, vacinas e insumos, no contexto da maior tragédia humanitária dos últimos tempos.

Recolho suas manifestações e incorporo ao meu relatório.

2. RELATÓRIO

No cenário normativo proposto pela Lei 14.124/21, quando o ente federativo demandante deixa de apresentar o relatório técnico de avaliação da vacina produzido pela autoridade sanitária internacional, a Anvisa terá até 30 (trinta) dias para avaliar o pedido.

E a questão que se põe em debate é a seguinte: se não há a apresentação do relatório técnico, mesmo após diligência, como deve se comportar o regulador sanitário nesse caso? Penso que a resposta é intuitiva, se considerarmos o cenário pandêmico e de urgência sanitária.

O regulador sanitário deve, nessa situação, lançar mão de todos os recursos disponíveis, todos aqueles que estiverem ao seu alcance, para tentar obter informações e dados que permitam a análise do pedido de importação excepcional. Nesse sentido, o regulador sanitário pode e deve escrutinar processos em curso no âmbito da sua burocracia, conforme traduzido pelas apresentações dos técnicos da Anvisa, e, ainda, acionar mecanismos de cooperação, promover diligências e até realizar inspeções, como a que fizemos na Rússia nos últimos dias. Esse foi o roteiro que a Anvisa percorreu em todos os processos sob análise, como veremos adiante.

Merece destaque que, se o relatório técnico da vacina constasse dos processos de importação ora analisados, a Anvisa se limitaria a verificar - em dinâmica abreviada - se o documento atende aos padrões de qualidade, de eficácia e de segurança estabelecidos pela OMS ou pelo ICH e pelo PIC/S, e proferiria seu parecer em sete dias úteis.

A partir da ausência do relatório, a Anvisa enviou pedidos de informação a todas as autoridades sanitárias que aprovaram o uso da vacina; realizou reuniões com a Agência Europeia de Medicamentos (EMA); buscou informações sobre eventos adversos nos países que estão utilizando a vacina; incluiu servidores no processo de avaliação da vacina pela OMS, bem como realizou reuniões de coordenação com a OMS; promoveu interlocução com o Ministério das Relações Exteriores, tanto em Brasília, quanto com a Embaixada do Brasil em Moscou, em busca de apoio para a obtenção de informações; tentou contatos em alto nível com as autoridades reguladoras russas, com o objetivo de lograr acesso às informações pendentes; avaliou e preparou missão de inspeção à Rússia; e realizou reunião com o Fundo Russo e Ministério da Saúde da Rússia, no dia 07/04, para solicitação do relatório técnico de análise da autoridade da Rússia.

Quanto aos trâmites dos processos de importação na Agência, apresento, a seguir, a cronologia dos fatos desde o recebimento do primeiro pedido de autorização excepcional e temporária para importação da vacina Sputnik V, o que ocorreu no dia 26/03.

No dia 01/04 foi enviado Ofício da Anvisa aos Governadores que já haviam protocolado os pedidos de importação até esta data. No documento, a Agência sugeriu o agendamento de reunião de trabalho entre os governadores e os diretores da Anvisa, com o objetivo de dar continuidade às tratativas referentes aos pedidos de importação em caráter excepcional.

A referida reunião foi realizada no dia 06/04, quando foi feita uma apresentação de aspectos técnicos da vacina. Na ocasião, a Anvisa destacou que estava buscando ativamente as informações sobre a vacina Sputnik V, para permitir a avaliação do pedido de importação feito pelos estados e municípios com a garantia de qualidade, segurança e eficácia necessária para a vacina. Foi informado que as ações da Anvisa incluíram a busca de informações junto à Organização Mundial de Saúde (OMS) e à Agência Europeia de Medicamentos (EMA) e que essas informações poderiam complementar ou mesmo substituir as informações solicitadas pela Lei nº 14.124/2021. A diretoria ressaltou que o processo de importação excepcional é mais simples do que a avaliação para o uso emergencial ou para o registro de uma vacina. Durante a reunião, a diretoria da Anvisa esclareceu aos

governadores que, na ausência do relatório, a Anvisa poderá utilizar outras fontes para autorizar a importação, desde que sejam informações que apontem para qualidade, segurança e eficácia mínimas para a vacina. Como encaminhamento, os governadores e a diretoria da Anvisa definiram a realização de uma reunião entre técnicos da Agência e dos estados, com o objetivo de preencher as lacunas necessárias para a avaliação dos pedidos de importação.

Tal reunião foi realizada no dia 07/04, com o objetivo de identificar os pontos técnicos que a legislação requer para que a importação seja viabilizada. Durante o encontro, a Anvisa respondeu aos questionamentos dos estados sobre o processo de importação da vacina. Os representantes dos estados indicaram que já estavam buscando as informações necessárias, inclusive com outros países, para atender a Lei nº 14.124/2021. A Anvisa também ressaltou que estava buscando informações que superassem as exigências definidas para a autorização da importação.

A partir do dia 07/04, foram enviados ofícios a todos os governadores e prefeitos à medida em que encaminhavam os pleitos de importação à Anvisa, contendo as diligências necessárias para o saneamento das instruções processuais, conforme tabela abaixo:

Estado / Município	Processo SEI	Ofício Anvisa / Data
Bahia	25351.908713/2021-05	Ofício nº 798/2021/SEI/GADIP-CG/ANVISA de 07/04
Acre	25351.908922/2021-41	Ofício nº 811/2021/SEI/GADIP-CG/ANVISA de 08/04
Rio Grande do Norte	25351.908914/2021-02	Ofício nº 804/2021/SEI/GADIP-CG/ANVISA de 08/04
Maranhão	25351.908872/2021-00	Ofício nº 805/2021/SEI/GADIP-CG/ANVISA de 08/04
Mato Grosso	25351.908882/2021-37	Ofício nº 806/2021/SEI/GADIP-CG/ANVISA de 08/04
Piauí	25351.909058/2021-02	Ofício nº 803/2021/SEI/GADIP-CG/ANVISA de 08/04
Ceará	25351.909116/2021-90	Ofício nº 809/2021/SEI/GADIP-CG/ANVISA de 08/04
Sergipe	25351.909108/2021-43	Ofício nº 810/2021/SEI/GADIP-CG/ANVISA de 08/04
Pernambuco	25351.909270/2021-61	Ofício nº 801/2021/SEI/GADIP-CG/ANVISA de 08/04
Rondônia	25351.909300/2021-30	Ofício nº 808/2021/SEI/GADIP-CG/ANVISA de 08/04

Os ofícios informaram 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, na última sexta-feira, dia 23/04, e de Sergipe e Piauí, no dia de hoje, 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. Além desses documentos, passados mais de 20 dias do envio dos Ofícios, os estados e municípios não acostaram novos documentos aos processos 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, como será exposto ao longo deste Voto.

3. ANÁLISE

Foram apresentados pelos solicitantes os seguintes documentos que compõem os processos:

- Ofícios 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 conquanto 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.

A Vacina Sputnik V (Gam-COVID-Vac) é fabricada na Rússia e está registrada perante o Ministério da Saúde da Rússia, Órgão Sanitário do mesmo país.

A vacina consiste em dois componentes:

- o componente 1 vem na forma de partículas virais recombinantes baseadas no adenovírus humano sorotipo 26 que carrega o gene da proteína do vírus SARS-CoV2;
- o componente 2 vem na forma de partículas virais recombinantes baseadas no adenovírus humano do sorotipo 5 que carrega o gene da proteína S do vírus SARSCoV-2.

A vacinação é administrada em duas etapas: primeiro 0,5 mL do Componente I e, em seguida, três semanas depois, 0,5 mL do componente II é injetado. Após a administração da vacina, a equipe médica deve acompanhar o estado de saúde do paciente durante um período de 30 minutos.

Existem dois regimes aprovados para o armazenamento e transporte da vacina: i) a vacina congelada deve ser transportada e armazenada em local escuro a uma temperatura de -18°C ou menos. O prazo de validade dessa vacina é de 6 meses a partir da data de produção. O descongelamento leva de 3 a 5 minutos. Uma vez descongelada, essa vacina deve ser administrada dentro de 120 minutos; ii) a vacina na forma líquida deve ser transportada e armazenada em local escuro a uma temperatura de +2 a + 8°C. O prazo de validade dessa vacina é de 2 meses a partir da data de produção. Uma vez retirada da geladeira, tal vacina deve ser administrada dentro de 120 minutos.

Para avaliação do pleito, de acordo com a RDC 476/21, devem ser elaborados pareceres pelas áreas técnicas competentes pelas atividades de registro, certificação de Boas Práticas de Fabricação e farmacovigilância de medicamentos. Dessa forma, tais áreas foram consultadas e se manifestaram conforme se segue.

A Gerência Geral de Inspeção e Fiscalização Sanitária (GGFIS), por meio do Parecer nº 14/2021/SEI/GIMED/GGFIS/DIRE4/ANVISA, informou ter realizado busca aos bancos de dados da Anvisa, do EMA (European Medicines Agency) e do FDA (Food and Drug Administration) quanto aos fabricantes da vacina constantes no Certificado de Registro emitido pelo Ministério da Saúde da Rússia.

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, na documentação apresentada não é possível saber se a linha em que a vacina é fabricada é a mesma linha certificada pela Anvisa. A empresa também possui certificação para a linha de Insumo Farmacêutico Ativo Biológico (IFAB) eculizumabe. Contudo, a área ressaltou que essa plataforma de produto é distinta daquela utilizada para vacinas, e na documentação apresentada tampouco é possível afirmar que a vacina seja fabricada na área certificada para eculizumabe.

O local OAO Farmstandart – UfaVITA foi inspecionado por países membros da União Europeia 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. A empresa foi classificada como compatível com as Boas Práticas de Fabricação (GMPC - Good manufacturing practices compliant).

Por fim, a GGFIS destacou que, na documentação apresentada, não há informações sobre o local de fabricação do Insumo Farmacêutico Ativo biológico, portanto não é possível informar sobre o atendimento às Boas Práticas de Fabricação (BPF) nesse escopo e também não é possível garantir que o local de fabricação que irá fornecer os lotes ao Brasil cumpre com as diretrizes de BPF.

A Gerência Geral de Medicamentos e Produtos Biológicos (GGMED), por sua vez, emitiu a Nota Técnica nº 20/2021/SEI/GPBIO/GGMED/DIRE2/ANVISA. No documento, a área informa que, de acordo com a Lei nº 14.124/2021, 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. Na ausência de relatório de avaliação de uma autoridade sanitária internacional, conforme as condições previstas no § 3º do Art. 16 da referida Lei, o prazo de decisão da Anvisa será de até 30 (trinta) dias. Ressaltou que, até o momento, não há parecer ou relatório técnico de análise disponível para a vacina Sputnik V emitido por qualquer autoridade que tenha autorizado o uso emergencial ou concedido o registro da referida vacina. Também não consta qualquer documento que ateste que os fabricantes mencionados no certificado de registro do produto seguem as diretrizes internacionais das Boas Práticas de Fabricação.

Assim, a GGMED entende que para a análise da Anvisa no prazo de 30 dias, seria necessária a apresentação de dados técnicos que permitam essa avaliação, os quais seriam correspondentes àqueles dispostos no Guia nº 42/2020 da Anvisa, que dispõe dos requisitos técnicos mínimos a serem cumpridos e apresentados para a concessão de autorização de uso emergencial de vacinas no Brasil. Tal documentação técnica não foi apresentada no referido pedido de importação, tendo a Anvisa acesso a dados técnicos da vacina Sputnik V por meio do pedido de uso emergencial constante na Agência.

Após avaliação da área, permanecem lacunas de informação, dificultando a realização de uma análise de benefício-risco do produto para uso no Brasil. Seguem, a seguir, os principais apontamentos da GGMED, por meio da Nota Técnica nº 44/2021/SEI/GPBIO/GGMED/DIRE2/ANVISA.

Uma estratégia de controle adequada garante que o produto obtido possui a qualidade esperada e que parâmetros relacionados à eficácia e à segurança do produto estão sob controle e são reprodutíveis lote a lote. No entanto, para a vacina Sputnik V, foram observadas falhas de desenvolvimento do produto que resultam em incertezas quanto à qualidade, segurança e eficácia da vacina, assim como também foi verificado que os controles de qualidade implementados são insuficientes, seja em relação ao produto ou em relação ao processo. Todas essas inconsistências e incertezas refletem na confiabilidade sobre os dados de segurança e eficácia dos estudos clínicos, pois a empresa não conseguiu demonstrar até o momento que o processo em escala comercial é representativo do processo em escala piloto, utilizado para produzir os lotes clínicos, e também não demonstrou que seu produto oferece a segurança necessária para a vacinação de indivíduos saudáveis.

Os dados fornecidos sobre avaliação clínica de eficácia, segurança e imunogenicidade também causam preocupação devido a falhas de desenho e de condução dos estudos clínicos com impactos no nível de confiança dos resultados.

Um resumo das principais observações da análise técnica encontra-se abaixo:

A caracterização da substância ativa de vacinas é feita por meio de testes complexos que têm por objetivo fornecer o entendimento de características físicas, químicas e biológicas da vacina. Esta caracterização deve ser realizada com um número mínimo de lotes da substância ativa para que seja possível avaliar a variabilidade considerada aceitável para o produto. Para o pedido de uso emergencial, foram apresentados dados de caracterização referentes a apenas um lote de desenvolvimento da vacina e os testes realizados não foram considerados suficientes para avaliar o perfil completo do produto. Portanto, ainda não estão demonstradas todas as características físicas, químicas e biológicas da substância ativa e sua respectiva homogeneidade ou variabilidade aceitável. Um problema resultante de uma caracterização insuficiente é o desenvolvimento de uma estratégia de controle inadequada, com impacto na avaliação da manutenção das características da vacina após alterações no processo ou local de fabricação, pois não se tem informações sobre as variações possíveis e aceitáveis entre o produto antes e após a alteração e se essas variações podem afetar a eficácia e a segurança da vacina.

As especificações (limites para os testes de controle de qualidade) determinadas para o controle da substância ativa e do produto acabado, aliadas à caracterização insuficiente da vacina, são incapazes de garantir a qualidade, segurança e eficácia da vacina de forma satisfatória. Como bem ressaltado pelo guia ICH Q6B (Specifications: Test Procedures And Acceptance Criteria For Biotechnological/Biological Products), as especificações são uma parte da estratégia de controle global desenhada para assegurar a qualidade e consistência do produto. Outras partes desta estratégia também incluem a caracterização do produto durante o desenvolvimento (sob a qual algumas especificações são baseadas), cumprimento de boas práticas de fabricação, validação do processo de fabricação, testes de matérias-primas, controles em processo, estudo de estabilidade, etc.

Desta forma, a empresa precisa incluir testes que tenham relação mais direta com a atividade da vacina do que os métodos utilizados atualmente pelo fabricante, assegurando assim a avaliação adequada de parâmetros relacionados a sua eficácia. Além disso, as especificações estabelecidas não foram justificadas de forma adequada e não possuem fundamento científico para o seu estabelecimento. Desse modo, existe o grande potencial de liberação de vacinas que não sejam semelhantes às aquelas estudadas nos estudos clínicos e que apresentam problemas que impactam no seu uso seguro.

Um ponto de grande preocupação para a Anvisa é a ocorrência de adenovírus replicante na vacina e a ausência de avaliação adequada sobre a relação de presença dos adenovírus replicantes com a segurança da vacina. As tecnologias vacinais com uso de adenovírus como vetor devem ser desenvolvidas de modo a não permitir a replicação do vetor. A própria Vacina de Vetor Viral Sputnik V foi desenvolvida para não se replicar no organismo humano. Porém, tal objetivo não foi alcançado.

A presença de vírus replicantes na vacina Sputnik V diverge do perfil de qualidade das vacinas a base de adenovírus avaliadas pela Anvisa até o momento, pois nestas a presença de vírus replicantes não é permitida e não foi detectada, e diverge também do próprio perfil-alvo da vacina Sputnik V, onde foi demonstrado que os bancos de semente viral não possuíam adenovírus competentes para replicação, fato revertido durante a cultura em células.

E como o desenvolvimento não foi conduzido de forma a garantir a não replicação dos vírus, vírus que replicam, não desejados, estão presentes na vacina. Portanto, a vacina não cumpre com o próprio critério estabelecido para seu desenvolvimento. Nesse cenário, estudos in vivo para avaliação de biodistribuição dos vírus replicantes e a segurança relacionada deveriam ser conduzidos, mas não foram apresentados até o momento (vide item 7.3 do guia https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-quality-non-clinical-clinical-aspects-live-recombinant-viral-vectored-vaccines_en.pdf).

Os adenovírus replicantes são gerados durante o processo produtivo, quando o vírus adquire a capacidade de se replicar (reproduzir) novamente, após troca genética com a célula onde ocorre a sua replicação (vide https://www.edqm.eu/sites/default/files/medias/fichiers/COVID-19/recombinant_viral_vectored_vaccines.pdf para maiores informações sobre os requisitos de ausência de adenovírus replicantes em vacinas de vetor viral).

Sobre esse aspecto, dada a sua criticidade, minha assessoria verificou que a vacina não atende ao requerido pelo documento “Vacinas de vetores virais recombinantes para uso humano”, elaborado pela Direção Europeia para a Qualidade dos Medicamentos (EDQM) em colaboração com o Grupo de Especialistas 15 (vacinas para uso humano) da Comissão da Farmacopeia Europeia, composta por especialistas das autoridades de registro, laboratórios de controle nacional, academia e indústria, da Europa, EUA, Canadá e Austrália (https://www.edqm.eu/sites/default/files/medias/fichiers/COVID-19/recombinant_viral_vectored_vaccines.pdf). O documento estabelece que nenhum vírus competente para replicação deve ser encontrado na substância ativa da vacina.

Apesar dos guias internacionais estabelecerem que vírus replicantes não devem estar presentes nas vacinas, a empresa definiu o limite de 1×10^3 RCA por dose de 1×10^{11} partículas virais, o qual está consideravelmente acima dos limites permitidos em guia da agência americana FDA que trata de terapias gênicas de 1 RCA a cada 3×10^{10} partículas virais (vide <https://www.fda.gov/media/113760/download>).

A presença de adenovírus competente para replicação (RCA) levanta uma variedade de preocupações relacionadas à segurança, incluindo: possibilidade de infecção do indivíduo vacinado por adenovírus, replicação não planejada do vetor devido à presença da região de replicação do adenovírus selvagem e exacerbação da resposta inflamatória (<https://www.fda.gov/media/72402/download>). Essa característica da vacina também nos traz alguns questionamentos, como: quanto tempo os vírus replicantes irão ficar vivos no organismo humano e em quais órgãos e tecidos? Em que quantidade? O antígeno do vírus SarsCov2 será produzido por quanto tempo? Podem causar algum dano em tecidos e órgãos? Esses vírus replicantes podem ser transmitidos a outras pessoas? O que significa em termos de segurança para quem receber a vacina? Há risco aumentado de eventos adversos e eventos tromboembólicos?

Trago aqui, ainda, artigo científico publicado na revista Nature em 1999 “Quem tem medo de adenovírus competentes para replicação?” (<https://www.nature.com/articles/3300902>), que relata que a presença de adenovírus replicante (RCA) para uso em pacientes humanos é claramente indesejável. A RCA pode se replicar de maneira descontrolada no paciente. Embora a replicação do RCA seja limitada pelo sistema imunológico do receptor, é um perigo potencial, especialmente em pacientes imunocomprometidos. Além disso, a RCA pode resgatar o vetor, aumentando a quantidade de vetor eliminado pelo paciente. Além disso, a presença de RCA está associada a respostas inflamatórias. Tais respostas inflamatórias podem ser causadas, por um lado, pelo fato de que a multiplicação do adenovírus causa dano ao tecido ou, por outro lado, pelo fato de serem sintetizadas grandes quantidades de proteínas de adenovírus que são tóxicas para as células e são imunogênicas. Assim, a presença de RCA é indesejável, pois pode induzir efeitos colaterais patológicos significativos.

Não foram apresentados dados de estudos não clínicos e clínicos conduzidos para avaliação e definição de perfil de segurança relacionado à presença de adenovírus replicantes na vacina (https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-quality-non-clinical-clinical-aspects-live-recombinant-viral-vectored-vaccines_en.pdf). Além disso, os limites estabelecidos pela empresa estão consideravelmente acima dos limites permitidos em guia da agência americana FDA (vide <https://www.fda.gov/media/113760/download>). A estratégia correta nesse caso seria que a empresa elaborasse um plano para a remoção de adenovírus replicante da vacina, conduzisse os estudos relacionados e solucionasse esta questão para garantir a segurança das pessoas vacinadas.

O potencial impacto na segurança da vacina relacionado à presença de partículas virais replicantes no componente 2 da vacina é um dos pontos críticos do desenvolvimento clínico considerado inadequadamente avaliado. O perfil de biodistribuição e persistência dos vírus replicantes da vacina Sputnik V no organismo humano e em animais não foi estudado. Não houve avaliação criteriosa de aspectos de segurança nos estudos clínicos que permitissem estabelecer a relação de perfil de segurança com a presença e quantidade de vírus replicantes do componente 2, de acordo com as quantidades variáveis de vírus replicantes em cada dose da vacina.

Apesar da presença de vírus replicantes na vacina, não foram apresentados, até o momento, estudos para avaliação de toxicidade reprodutiva e de desenvolvimento conduzidos com a

vacina Sputnik V proposta. Essas avaliações ausentes são preocupantes e são somadas à ausência de conhecimentos sobre a biodistribuição de componentes da vacina e a possibilidade de atingirem tecidos e órgãos reprodutivos e sobre a permanência e qual o tempo de permanência de vírus replicantes nesses tecidos e órgãos. Na ausência desses estudos, não há dados sobre potenciais efeitos adversos da vacina em mulheres grávidas e no desenvolvimento do embrião e do feto. Também não há evidências que afastem preocupações sobre o efeito da vacina na fertilidade ou no ciclo menstrual, em alterações na integridade dos órgãos reprodutivos ou em causar efeitos prejudiciais ao sistema reprodutivo.

Assim, os estudos não clínicos que não foram apresentados, principalmente estudos essenciais para essa vacina, sobre biodistribuição e estudos de toxicidade relacionados ao perfil de biodistribuição, iriam fornecer dados que, junto com dados clínicos, poderiam trazer respostas para as perguntas cruciais apresentadas.

O desenvolvimento da vacina deve ser descrito de forma clara, incluindo todos os processos e escalas utilizados ao longo do desenvolvimento, além de ser necessária uma avaliação detalhada do impacto de todas as mudanças realizadas no processo para a qualidade da substância ativa e do produto acabado. A avaliação do impacto das mudanças implementadas, bem como a comparabilidade entre os produtos obtidos pelos diferentes processos desenvolvidos, garante que o produto utilizado nos estudos não-clínicos e clínicos sejam similares ao produto produzido pelo processo e escala comerciais (produto a ser utilizado na população). Desta forma, há maiores garantias de que a eficácia observada em estudos clínicos será reproduzida na população em geral.

O histórico de desenvolvimento da vacina apresentado é deficiente em descrever os processos utilizados ao longo do desenvolvimento do produto e escalas de produção, assim como também é deficiente em avaliar o impacto das mudanças no processo de fabricação na qualidade, segurança e eficácia da vacina. Pelo fato de o histórico de desenvolvimento possuir informações insuficientes, os estudos de comparabilidade da vacina fabricada pelos diferentes processos, escalas e fabricantes são falhos em demonstrar que o produto fabricado em escala comercial a ser enviado para o Brasil é similar ao produto utilizado nos estudos clínicos. Assim, não é possível garantir com os dados atuais que os mesmos níveis de eficácia e segurança observados em estudos clínicos com a vacina seriam obtidos com o produto a ser enviado para o Brasil.

A caracterização das impurezas relacionadas ao processo e ao produto é essencial para garantir que a empresa conhece o perfil de impurezas da vacina e que incluiu as etapas produtivas necessárias para remoção das impurezas e/ou estabeleceu limites adequados para o seu controle. Os estudos das impurezas da vacina Sputnik V são insuficientes para demonstrar quais são as impurezas presentes no produto e qual a eficiência do processo produtivo em removê-las e controlá-las. Essa avaliação pode ter impacto direto na segurança do produto.

Por sua vez, o controle de agentes adventícios é essencial para garantir que vírus adventícios não sejam introduzidos no processo produtivo e que, se acidentalmente isto ocorrer, a empresa terá grandes chances de detectar a contaminação e impedir a liberação do produto para uso (vide https://database.ich.org/sites/default/files/Q5A%28R1%29%20Guideline_0.pdf). O controle de agentes contaminantes do processo apresentado é insuficiente no momento. A empresa não realiza testes importantes na etapa do bulk concentrado (produto obtido após a replicação do vírus em células, mas antes de qualquer etapa de processamento posterior) para a detecção de vírus que podem ser inseridos acidentalmente no processo produtivo. Também não foi demonstrado um controle adequado das matérias-primas utilizadas durante o processo de fabricação e que também poderia inserir contaminantes no produto. A documentação existente foi considerada insuficiente para garantir a segurança da vacina com relação a vírus contaminantes e uma estratégia com controles adequados do processo e das matérias-primas deve ser estabelecida.

Quanto à avaliação não clínica e clínica, várias deficiências foram detectadas até este momento que prejudicam e não permitem as corretas análises e conclusões sobre o perfil de eficácia e segurança da vacina proposta.

Existem também incertezas sobre as respostas imunes induzidas pela vacina. Não foram apresentados relatórios de validação para os testes utilizados na avaliação de resposta imune. Sem a

validação ou qualificação que confirme que esses testes produzem resultados confiáveis, os resultados apresentados não podem ser admitidos como corretos.

Quanto aos resultados de avaliação de segurança clínica, conclui-se que, até o momento, não é possível definir um perfil de segurança para a vacina devido aos dados incompletos e evidências de que a avaliação de segurança foi conduzida sem o devido rigor no estudo clínico de fase 3. Não está claro, de acordo com a documentação apresentada, como os participantes do estudo fase 3 foram instruídos a registrar e como eles deveriam informar a equipe do centro clínico sobre eventos adversos de todas as gravidades que ocorressem durante o estudo, sejam eles solicitados ou não, locais e sistêmicos. Não foi possível entender como os termos médicos/técnicos existentes nos formulários e diários puderam ser avaliados pelos participantes do estudo. Não foram informados quais os equipamentos para permitir medição de temperatura, pressão e outras avaliações foram fornecidos aos participantes do estudo. Também não foi informado como os eventos adversos registrados pelo paciente foram verificados pela equipe médica. Não estava claro como os potenciais eventos adversos de interesse especial ou eventos adversos graves foram monitorados e avaliados corretamente de maneira oportuna.

A área ressaltou que não foram incluídos na avaliação clínica do estudo de fase 3 Eventos Adversos de Interesse Especial de acordo com o recomendado e o padrão internacionalmente aceito para uma avaliação clínica pivotal de segurança de vacinas. Um Evento Adverso de Interesse Especial é um evento clinicamente significativo pré-especificado que tem o potencial de ser causalmente associado a uma vacina e que precisa ser cuidadosamente monitorado. Ressalta-se a não inclusão de eventos adversos de interesse especial como reações alérgicas, neurológicas, inflamatórias, eventos relacionados a doenças vasculares (incluindo eventos tromboembólicos) e autoimunes, que deveriam ter sido investigados de forma mais intensiva e rigorosa do que os demais eventos adversos no estudo. A avaliação adequada de eventos adversos de interesse especial teria o potencial de detectar, por exemplo, alterações tromboembólicas, que têm sido discutidas como eventos adversos relacionados a outras vacinas Covid com plataformas similares de vetor viral à utilizada para a vacina Sputnik V. O potencial de reações adversas da vacina Sputnik V traz preocupação adicional devido ao quantitativo de vírus replicantes permitidos, característica que outras vacinas Covid-19 com plataformas similares de vetores virais aprovadas até o momento não possuem.

Além disso, ainda quanto ao perfil de segurança da vacina, não foram apresentados dados de segurança por faixa etária, demonstrando por exemplo, qual o perfil de segurança da vacina em idosos. Também não foram apresentados dados sobre segurança para a população avaliada com morbidades em linha de base.

Não foram apresentados dados de eficácia e segurança da vacina proposta em indivíduos soropositivos para o vírus SarsCov2.

Não foram disponibilizadas as bases de dados do estudo de fase 3 para permitir a validação dos resultados dos modelos estatísticos apresentados no relatório interino.

Assim, existem incertezas sobre a real eficácia da vacina Sputnik V. Os resultados de eficácia, obtidos no estudo fase 3 apresentado, não podem ser analisados sem a consideração sobre o alto potencial de ocorrência de vieses (fatores confundidores) no estudo. É necessário ressaltar que, para a confiança em resultados de eficácia obtidos em um estudo clínico fase 3, os procedimentos para avaliação da eficácia devem ser pré-estabelecidos e padronizados para que todos os investigadores avaliem de uma forma muito parecida todos os participantes com suspeitas de Covid-19. Os relatórios de estudos apresentados não demonstram que os procedimentos para identificar e confirmar o diagnóstico de indivíduos com suspeita de Covid durante o estudo tenham sido padronizados e que os pacientes tenham tido amostras coletadas para avaliação por PCR no tempo correto. Nenhuma informação foi apresentada sobre quais tipos e quantidade de amostras clínicas deveriam ser coletadas, em qual período mínimo e máximo a partir do início de sintomas suspeitos. Também não foi apresentado qual a definição de caso Covid-19 positivo foi utilizada no estudo. Dessa forma, não se pode excluir a possibilidade de terem ocorrido vários casos que foram considerados negativos para Covid-19, quando na verdade poderiam ser casos positivos. Os dados apresentados sobre o estudo de fase 3 não permitiram, portanto, a confirmação da eficácia para a vacina conforme alegado no relatório apresentado.

Dessa forma, assevera a GGMed não ser possível endossar a alegada eficácia e o perfil de segurança da vacina com os dados disponíveis até o momento. Conforme exposto, há muitos pontos críticos que dificultam o uso em massa de uma vacina, especialmente de uma vacina com uma plataforma nova e que seria utilizada em uma população majoritariamente saudável, mesmo no contexto epidemiológico do Brasil, uma vez que novas variáveis de risco poderiam ser introduzidas e que poderiam superar um potencial benefício da vacina Sputnik V, com impacto no uso de outras vacinas e na confiança da população em todo o processo de imunização.

A Gerência Geral de Portos, Aeroportos, Fronteiras e Recintos Alfandegados (GGPAF) emitiu a Nota Técnica nº 106/2021/SEI/GCPAF/GGPAF/DIRE5/ANVISA, na qual salientou que, considerando a documentação apresentada, a análise preliminar quanto aos aspectos de importação ficou prejudicada, haja vista que não foi apresentado o Licenciamento de Importação e não está claro quem será o importador.

Por sua vez, a Assessoria de Assuntos Internacionais (AINTE), por meio da Nota Técnica nº 13/2021/SEI/AINTE/GADIP/ANVISA, informou que, desde o início da pandemia, a Anvisa tem acompanhado as discussões internacionais sobre desenvolvimento de vacinas contra a Covid-19 tanto nos foros de cooperação e convergência regulatória dos quais participa, quanto diretamente junto à Organização Mundial da Saúde (OMS) e bilateralmente com as principais agências internacionais.

Especificamente com relação à vacina Sputnik V, a AINTE procurou contribuir com o esforço de obtenção de informações técnicas necessárias para suprir eventuais lacunas de informação, notadamente a ausência do "relatório técnico da avaliação das vacinas" previsto no § 3º do Art. 16 da Lei 14.124/2021. Com esse objetivo, foram tomadas iniciativas como:

- enviou pedidos de informações às autoridades da Rússia, da Argentina e do México, sem haver a AINTE logrado respostas conclusivas;
- manteve reuniões com a Agência Europeia de Medicamentos (EMA), a qual relatou dificuldades de acesso às informações técnicas necessárias para sua avaliação, situação que ensejou a realização de missões de inspeção de boas práticas clínicas e boas práticas de fabricação nos meses de abril e maio;
- buscou informações sobre eventos adversos nos países que estão utilizando a vacina, com o que igualmente a AINTE se defrontou com a ausência de dados de monitoramento;
- participação de servidores da Anvisa no processo de avaliação da vacina pela OMS, bem como realização de reuniões de coordenação com a OMS;
- interlocução com o Ministério das Relações Exteriores, tanto em Brasília, quanto com a Embaixada do Brasil em Moscou, em busca de apoio para a obtenção de informações;
- tentativas de contatos em alto nível com as autoridades reguladoras russas, com o objetivo de lograr acesso às informações pendentes;
- avaliação e preparação de missão de inspeção da Anvisa à Rússia; e
- realização de reunião com o Fundo Russo e Ministério da Saúde da Rússia, no dia 07/04, para solicitação do relatório técnico de análise da autoridade da Rússia.

A AINTE informou que a autoridade russa não é membro do PIC/S nem autoridade de referência da OMS, sendo apenas membro observador do ICH.

Por fim, a AINTE destacou que, apesar do empenho na busca de informações, especialmente do relatório técnico de avaliação da vacina bem como eventuais dados que contribuam à avaliação do pleito, até a presente data, a despeito das iniciativas mencionadas, poucas informações foram obtidas.

A AINTE ainda se manifestou por meio da Nota Técnica nº 14/2021/SEI/AINTE/GADIP/ANVISA, na qual informou que, nas últimas semanas, intensificou a busca por informações sobre a vacina Sputnik V tanto diretamente junto a autoridades reguladoras e à Organização Mundial da Saúde (OMS) quanto por meio das missões diplomáticas brasileiras no exterior, com apoio do Ministério das Relações Exteriores.

Primeiramente, note-se não haver sido localizado pela AINTE, nas páginas na internet das autoridades reguladoras que concederam autorização emergencial à vacina quaisquer relatórios de avaliação sobre o imunizante (quando disponíveis, foram localizadas somente notas à imprensa que noticiam a concessão de autorização de uso para a vacina, casos de Bolívia, México, São Vicente e Granadinas, por exemplo), o que reforçou o empenho da Assessoria Internacional da Anvisa na busca das informações mediante contato direto.

Ato seguido, as gestões junto aos reguladores apresentaram resultados escassos, seja pela ausência de resposta efetiva (inclusive no caso das autoridades russas, país de desenvolvimento da vacina), seja pela negativa do compartilhamento de informações sob argumento de que a avaliação estaria coberta por cláusulas de sigilo (caso das autoridades mexicanas e angolanas), seja ainda pela indicação de que a autorização para uso do imunizante na respectiva jurisdição não envolveu a elaboração de relatório de avaliação (caso filipino).

De todos os contatos empreendidos pela AINTE, o único documento efetivamente recebido foi o relatório elaborado pela autoridade argentina - ANMAT - a pedido da Anvisa, o qual foi prontamente disponibilizado para apreciação pelas áreas técnicas competentes da Agência e que será abordado adiante.

Finalmente, a AINTE manteve diversas tratativas com outras autoridades que estão avaliando a vacina Sputnik V, notadamente a Agência Europeia de Medicamentos (EMA, na sigla em inglês) e a Organização Mundial da Saúde. A esse respeito, técnicos de ambas instituições encontram-se em missão na Rússia, avaliando as boas práticas clínicas relativas ao desenvolvimento do imunizante. Uma vez que a Anvisa conta com memorando que permite o compartilhamento de informações confidenciais com ambas instituições, deverá receber os relatórios de avaliação da EMA e da OMS quando disponíveis (ainda sem prazo).

Sobre a autorização da vacina Sputnik V em outros países, verifica-se que, em sua maioria, se tratam de países sem tradição de maturidade e robustez regulatórias, cujas autoridades sanitárias não participam dos principais foros internacionais como ICH, PIC/S e ICMRA, nem contam com maturidade avaliada pela OMS. Nesse cenário, cuidou-se, também, de buscar informações sobre a efetiva utilização das vacinas, para o que as missões diplomáticas brasileiras foram formalmente consultadas com o apoio do Ministério das Relações Exteriores. Até o presente, dos países que nos responderam, confirmou-se que a vacina ainda não está em uso nos seguintes países: Angola, Armênia, Azerbaijão, Eslováquia, Filipinas, Gabão, Gana, Guatemala, Honduras, Índia, Iraque, Laos, Mali, Marrocos, Maurício, Moldova, Myanmar, Namíbia, Panamá, Quênia, Sri Lanka, Usbequistão e Vietnã (23 países). Em outros, a imunização conta com reduzido contingente de pessoas efetivamente vacinadas, o que segundo as autoridades de saúde locais, consultadas pelas repartições diplomáticas brasileiras, ainda não permitiria conclusões sobre eventuais eventos adversos (caso de Bolívia, Irã, Nicarágua, Jordânia, por exemplo).

Ainda sobre o cenário internacional de uso da vacina Sputnik V, seguem as informações disponibilizadas por meio do Despacho nº 80/2021/SEI/AINTE/GADIP/ANVISA após todos os esforços efetuados pela Anvisa e bem descritos neste Voto:

- Guatemala: a vacina russa ainda não chegou em território guatemalteco. Portanto, não estão disponíveis informações sobre eventuais eventos adversos que poderão afetar os vacinados. Não houve discussões de órgãos técnicos sobre a eficácia e segurança da vacina Sputnik V.

- Nicarágua: o programa de vacinação contra a Covid-19 iniciou oficialmente em 02/03, com o uso de estimadas 6 mil doses do imunizante Sputnik V, doadas pelo governo russo em 23/02. Na ocasião, a vice-presidente e porta-voz do governo, Rosario Murillo, afirmou que a aprovação da Sputnik V se deu em caráter emergencial. Antes de receberem o imunizante, os pacientes tiveram que assinar declaração por meio da qual eximiam as autoridades de responsabilidade por eventos relacionados à vacinação - o que sugere que o corpo técnico nicaraguense tinha receio, naquele momento, de que a Sputnik V pudesse ter efeitos colaterais. Inexistem dados sobre eventos adversos relacionados à imunização contra a Covid-19 na Nicarágua.

- Bolívia: em 30 de dezembro de 2020, Bolívia e Rússia assinaram contrato para o fornecimento de 5,2 milhões de doses da vacina Sputnik V, a serem entregues entre março, abril e maio

de 2021. Apesar do compromisso, o país recebeu apenas 40 mil doses - 20 mil em janeiro e 25 mil em abril. Não há notícias de eventos adversos com o uso do imunizante, mas o grupo de pessoas vacinadas, até o momento, é bastante reduzido. Com as doses a serem recebidas nos próximos dias, prevê-se vacinar 2% da população. Nem o governo, nem a imprensa relataram casos de eventos adversos decorridos do uso do imunizante russo, porém o país conta com amostra bastante limitada. Além disso, a Bolívia tem capacidade bastante limitada na área de pesquisa científica e médica e não há informações sobre programa de acompanhamento dos cidadãos vacinados.

- Emirados Árabes Unidos: oficialmente, a vacina Sputnik V começou a ser aplicada emergencialmente nos Emirados Árabes Unidos no dia 21 de janeiro passado, após o país ter hospedado testes de fase 3 para essa vacina. Até o momento, as autoridades sanitárias emiráticas não publicaram qualquer informação sobre a ocorrência de efeitos colaterais durante a aplicação do produto.

- Panamá: a Direção de Farmácias e Drogas do Ministério da Saúde (MINSa) do Panamá autorizou, em 01/04/21, o uso emergencial da vacina Sputnik V. No entanto, as negociações para aquisição do imunizante ainda estão em curso. No momento, o Panamá está aplicando apenas a vacina da Pfizer-BioNTech.

- Marrocos: não iniciou, por ora, a imunização de sua população com a vacina Sputnik V por ainda não dispor de tal imunizante - cuja entrega depende da assinatura de contrato. O programa nacional de vacinação vem avançando com base nas vacinas dos laboratórios AstraZeneca e Sinopharm. Ao diário eletrônico Hespess, o Embaixador da Rússia em Rabat, Valerian Vladimirovitch Shuvaev confirmou que "não há problemas ou obstáculos relativos à comercialização da vacina russa no Marrocos", mas persistem "questões técnicas e financeiras que estão em vias de serem resolvidas antes da assinatura do contrato comercial entre as duas partes".

- Namíbia: não há registro de utilização da vacina russa Sputnik V ou de seu recebimento, na Namíbia, até o momento. A campanha de vacinação do governo namibiano tem-se valido das vacinas "SinoPharm" e "Covishield".

- República do Congo: em 23 de março passado, a República do Congo recebeu as primeiras doses da vacina Sputnik V, provenientes dos Estados Árabes Unidos. Em 25 daquele mesmo mês, foi dado início, oficialmente, à imunização da população congoleza contra a pandemia da Covid-19. Não há registro, até o momento, da ocorrência de qualquer evento adverso resultante da vacinação.

- Armênia: segundo informação obtida junto ao Ministério da Saúde da Armênia (MS), as 15 mil doses iniciais da vacina Sputnik que chegaram ao país em 08/04/2021 ainda não começaram a ser aplicadas na população local.

- Belarus: as autoridades sanitárias locais informaram que até o momento não foram registrados casos de eventos adversos graves relacionados à vacina Sputnik V na Belarus. Segundo o governo local, há apenas registros de casos de febre, catarro e fraqueza no grupo de pessoas vacinadas. Segundo dados oficiais, a vacinação na Belarus começou com a chegada da primeira dose da Sputnik V russa, em 29/12/2020. De acordo com os últimos dados disponibilizados pelo Centro Nacional de Higiene e Epidemiologia e Saúde, até o dia 19 de abril foram vacinadas no país 190 mil pessoas com a primeira dose e 60 mil com a segunda dose das vacinas Sputnik V russa e Vero Cell chinesa.

- Bahrein: a vacinação com a Sputnik V foi iniciada em meados de fevereiro último.

- Jordânia: a Jordânia recebeu, em 24/3/2021, seu primeiro - e único até aqui - lote de 10 mil unidades da vacina Sputnik V, tendo iniciado a vacinação com o imunizante russo em 4/4/2021. Em contato com a secretária geral da Associação Jordana de Produtores Farmacêuticos, doutora Hanan Sboul, foi informado que os eventuais efeitos adversos ainda não são conhecidos na Jordânia, uma vez que a quantidade de doses aplicadas é muito pequena para sua manifestação.

- Argélia: de acordo com a imprensa, a Argélia recebeu o primeiro lote de 50.000 doses da vacina Sputnik V e iniciou campanha de vacinação em 30/01/2021 com grupos prioritários. A chegada do próximo lote, anunciada pela imprensa, está prevista para o final deste mês.

- Moldova: a vacina Sputnik V foi aprovada pela Agência Nacional de Medicamentos e Materiais Médicos da Moldova no dia 26 de fevereiro, para uso emergencial. Ainda não foi iniciada,

porém, a vacinação com a Sputnik V na Moldova.

- Azerbaijão: o plano nacional de vacinação teve início em 18/01/21 com o uso da vacina chinesa Coronavac-Sinovac. O Azerbaijão ainda não faz uso da Sputnik V.

- Paraguai: comprou um milhão de doses da vacina Sputnik V, tendo recebido apenas 24 mil unidades até o momento. A primeira parcela, de 4 mil, foi recebida em 18 de fevereiro e foi utilizada na imunização de 2 mil profissionais de saúde. As outras 20 mil doses chegaram a este país em 9 de abril e estão sendo distribuídas aos postos de vacinação. Não há, até o momento, relatos das autoridades sanitárias paraguaias de efeitos adversos derivados da aplicação do imunizante.

- Honduras: segundo o ministro das Finanças, Marco Midence, estava prevista a chegada ao país, no dia 16/4, das primeiras seis mil doses da referida vacina.

- Índia: a empresa Dr. Reddy's Laboratories, representante do Fundo de Investimento Direto Russo para importação e distribuição da vacina em território indiano, confirmou que as primeiras doses importadas da vacina estarão disponíveis até junho.

- Laos: a embaixada do Brasil em Bangkok informou que o governo do Laos ainda não iniciou a campanha de imunização com uso da vacina Sputnik V, prevista para ser utilizada apenas no final do corrente ano.

- Sri Lanka: segundo informações do governo, até o dia 14 de abril foi aplicado um total de 927.711 doses de vacina no país, sendo 925.242 da Covishield e 2.469 da Sinopharm.

- Gabão: a embaixada do Brasil em Libreville informou que a única vacina disponível no Gabão é a chinesa da Sinopharm. Embora a doação de doses da Sputnik V tenha sido prometida pelo governo russo no início de março passado, o citado imunizante ainda não chegou a este país.

- Mali: a embaixada do Brasil em Bamako informou que o governo do Mali busca obter lotes da vacina Sputnik V para imunizar a população.

- Maurício: a embaixada do Brasil em Pretória informou que, em 23/03, autoridades do comitê encarregado de supervisionar a estratégia de vacinação no país anunciaram negociações para a aquisição de 1,25 milhão de doses da vacina Sputnik V. O primeiro lote de duzentas e cinquenta mil doses, contudo, ainda não foi recebido por Maurício. Até o momento, as imunizações em Maurício têm sido realizadas, majoritariamente, por meio de vacinas de origem indiana (astra-zeneca-covishield e covaxin).

- Bósnia e Herzegovina: a Embaixada do Brasil em Sarajevo informou que as duas entidades políticas que compõem aquele país (República Srpska e Federação da Bósnia e Herzegovina) realizaram compras da vacina Sputnik V separadamente. Na República Srpska, a vacinação com a Sputnik V foi iniciada em 12 de fevereiro deste ano. Na Federação da Bósnia e Herzegovina, a compra de 500 mil doses da Sputnik V foi autorizada no final de março passado. Não há informações sobre monitoramento de eventos adversos na população vacinada.

- Guiné: a embaixada do Brasil em Conacri informou que a campanha oficial de imunização contra a Covid-19 na república da Guiné, com a utilização da vacina russa Sputnik V, começou efetivamente em março último. No momento, além da Sputnik V, a vacina chinesa Sinopharm também está sendo oferecida à população guineense. De acordo com dados oficiais da Agência Nacional de Segurança Sanitária (ANSS), que não discrimina qual tipo de vacina foi usado em cada caso individual, mais de 80 mil pessoas no total já receberam a primeira dose. Destes, 25 mil tomaram a segunda dose. Não houve relatos até o momento de eventos adversos ou complicações graves associadas à vacina Sputnik V por parte de pessoas que já foram imunizadas na Guiné.

- Vietnã: o Ministério da Saúde do Vietnã aprovou o uso emergencial do imunizante Sputnik V no país em 23 de março último. Embora o Vietnã tenha recebido duas mil doses da Sputnik V como doação do governo russo, a vacina ainda não foi incluída na campanha nacional de imunização, que segue empregando apenas o imunizante do laboratório Astra-Zeneca. Segundo o escritório local da Organização Mundial da Saúde (OMS), nenhuma dose da Sputnik-V teria sido aplicada até o momento.

Após consulta à autoridade sanitária do México, Cofepris, foi informado que os dados técnicos recebidos para aprovação do uso emergencial da vacina Sputnik V no México são de caráter confidencial, conforme requerido pelo solicitante, não sendo possível, portanto, o intercâmbio de informações com a Anvisa.

Por sua vez, a autoridade sanitária da Índia, CDSCO, informou que, diante do número de casos de Covid-19 na Índia, que aumentam exponencialmente dia após dia, não seria possível o agendamento de reunião nas datas propostas pela Anvisa. Com relação à avaliação da vacina Sputnik V, o CDSCO informou que a segurança, eficácia, imunogenicidade e reatogenicidade da vacina foram avaliados pelo CDSCO juntamente com o comitê de especialistas. O CDSCO avaliou os dados de estudos clínicos submetidos pelo solicitante, incluindo os dados publicados no "The Lancet" e estudos ponte de fase II e fase III conduzidos na Índia com 1.600 participantes. Os dados interinos de segurança e imunogenicidade do dia 42 foram comparáveis com os dados gerados no estudo clínico na Rússia. Com base nos dados submetidos, a autorização para uso restrito em situação de emergência foi concedida.

A Anvisa recebeu o Ofício nº 09116.000587/2021-67, da Divisão de Cidadania do Ministério das Relações Exteriores. Neste documento, consta que a Embaixada do Brasil em Manila transmitiu informações técnicas relativas à "autorização emergencial" da Sputnik V nas Filipinas. A instância reguladora filipina, Agência de Alimentos e Medicamentos (FDA), emitiu, em 19 de março, "autorização para uso emergencial" (EUA) para a vacina Gam-COVID-Vac ("Sputnik V"), produzida pelo Instituto Gamaleya. No entanto, informa que a Sputnik V ainda não está disponível para vacinação nas Filipinas. Não há ainda "Relatório de Avaliação" nem dados de monitoramento para vacinação com a Sputnik V, prevista para iniciar-se entre final de abril e início de maio.

Ainda quanto ao cenário internacional, é importante destacar que o Instituto de Controle de Medicamentos da Eslováquia (SUKL), órgão regulador vinculado ao Ministério da Saúde, declarou-se desprovido de condições para recomendar a utilização da vacina Sputnik V na Eslováquia. Segundo o órgão, o Instituto Gamaleya não forneceu 80 por cento das informações necessárias para testar a Sputnik V. Isso levou o instituto a decidir não licenciá-lo devido à quantidade de dados ausentes do produtor, a inconsistência das formas farmacêuticas e à impossibilidade de comparar mutuamente os lotes usados em vários estudos e países. Segundo reportagem do periódico eslovaco DennikN, as vacinas fornecidas à Eslováquia diferiam daquelas utilizadas na análise que fora objeto de publicação pela revista "The Lancet". A Agência também divulgou que a forma de dosagem da vacina divergia do produto sendo verificado atualmente pela Agência Europeia de Medicamentos (EMA). O SUKL ainda teria informado àquele periódico que, mesmo sendo a Sputnik V utilizada em mais de 40 países, essas vacinas na verdade estariam apenas associadas entre si pelo nome, uma vez que os lotes não seriam idênticos.

A carta emitida pelo Ministério da Saúde da Rússia, apresentada pelo Estados da Bahia, Sergipe e Piauí, traz conclusões relacionadas à eficácia e segurança da vacina Sputnik V, sem, contudo, apresentar os dados que levaram a essas conclusões. Também não foi apresentada discussão sobre a qualidade da vacina. Portanto, tal documento não atende o requisito imposto pelo § 3º do art. 16 da Lei nº 14.124/2021.

A Autoridade Sanitária da Argentina (ANMAT) enviou Informe à Anvisa referente à vacina Sputnik V, o qual relata de forma sumarizada os documentos apresentados pela empresa que subsidiaram a recomendação ao Ministério da Saúde da Argentina para emissão da autorização de uso emergencial da vacina.

As áreas técnicas avaliaram o Informe emitido pela ANMAT.

A GGFIS se manifestou por meio da Nota Técnica nº 44/2021/SEI/COINS/GIMED/GGFIS/DIRE4/ANVISA, conforme segue.

Com relação às instalações industriais indicadas pela ANMAT para a fabricação da Vacina Sputnik V, está informado que foi realizada visita técnica na Divisão Medgamal, do Centro Nacional de Epidemiologia e Microbiologia do Ministério da Saúde da Federação Russa, porém não está declarado que tenha sido efetivamente realizada uma inspeção de BPF, aparentando ter sido uma visita menor, sem o escrutínio detalhado dos inspetores.

O documento descreve que Medgamal apresentou à equipe argentina um relatório da validação do processo fabril, citando tal processo como reprodutível, confiável e preciso, dentro dos limites estabelecidos. Também indica que foi apresentado o relatório de validação de método analítico do RT-PCR para a "autenticidade" (identidade) do componente I (adenovírus 26). Porém, não há nenhum detalhe destas validações, abordagem adotada, descrição dos parâmetros críticos de processo ou dos atributos críticos de qualidade. Não há descrição mínima do processo fabril, incluindo ausência total de quaisquer informações sobre o cultivo celular e purificação do insumo biológico, bem como dos processos de esterilização e envase dos componentes da vacina.

Está indicado que ocorre a inspeção e análise de matérias-primas e materiais, que devem ser adquiridos de acordo com as especificações da empresa e armazenados adequadamente. Contudo, não há nenhum detalhe efetivo do controle destes insumos.

Para o processo produtivo, está citado que são tomadas medidas para prevenir a contaminação, controle de qualidade de intermediários, calibração dos instrumentos de controle e medição, documentação de todas as etapas do processo, esterilização dos materiais de embalagem primária e avaliação do procedimento de produção e análise de variação. Novamente, estes pontos são citados, porém não se descreve efetivamente nenhuma das medidas adotadas para o controle do processo fabril - informações que seriam levantadas numa inspeção regular de BPF.

Para o controle de qualidade, foi informado que o produto e seus intermediários devem cumprir com as especificações. Foi informado também que o processo fabril deve cumprir com os requisitos. Mais uma vez, nenhuma informação concreta sobre a qualidade e especificação do produto foi enviada.

Ainda, a GGFIS ressaltou que o local visitado pela equipe argentina não é o mesmo que foi apresentado no pedido de Uso Emergencial do produto para o Brasil (*sites* JSC Generium e UfaVita). Por fim, conclui que a documentação apresentada não permite a avaliação sobre o cumprimento das Boas Práticas de Fabricação relativas à vacina Sputnik V.

Por sua vez, a GGMED avaliou o Informe emitido pela ANMAT e se manifestou por meio da Nota Técnica nº 42/2021/SEI/GPBIO/GGMED/DIRE2/ANVISA, na qual informa que o documento elaborado pela autoridade sanitária argentina é um relato resumido sobre a visita técnica realizada por representantes da referida autoridade a Moscou, Rússia. Nesse documento, a ANMAT é clara ao informar que não cabe a ela decidir pela autorização de uso emergencial de vacinas na Argentina, mas ao Ministério da Saúde daquele país, com base em um relatório elaborado pela ANMAT. Não foi possível determinar se o informe apresentado para a Anvisa é de igual conteúdo àquele encaminhado ao Ministério da Saúde Argentino.

Em termos de conteúdo, a ANMAT informa que a avaliação de qualidade da vacina foi realizada por meio de uma visita técnica de representantes da ANMAT a Moscou. Não foi informado qual a instalação visitada na ocasião. Nessa visita técnica, foi entregue aos representantes da ANMAT documento emitido pela Medgamal, Subdivisão do Centro Nacional de epidemiologia e Microbiologia da Gamaleya. O documento seria um relatório sobre a validação do processo de fabricação da vacina Gam-COVID-Vac, vacina de vetor viral combinada para a prevenção de infecção por coronavírus causada pelo vírus SARS-CoV-2, solução para administração intramuscular. A ANMAT informa que a conclusão dos desenvolvedores (Gamaleya) é a de que o processo de fabricação da vacina seria reprodutível, confiável e preciso, dentro dos limites estabelecidos pelos parâmetros de normativa tecnológica. Não foi especificada a escala de fabricação da vacina, o seu local de fabricação nem qual normativa foi utilizada como base para essa conclusão. Não há descrição do processo de fabricação nem informação sobre a estratégia de controle do processo.

Em nenhum momento do relatório enviado pela ANMAT consta a opinião técnica dos responsáveis pela avaliação de qualidade da vacina nem foi encaminhada informação sobre o produto fabricado nos locais destinados à fabricação da vacina para o Brasil. Dessa forma, não é possível comprovar que a vacina atende aos padrões de qualidade estabelecidos pela OMS ou pelo ICH e pelo PIC/S.

Com relação à avaliação de eficácia, a ANMAT informa que utilizou como referência o desfecho clínico primário obtido nas análises de eficácia intermediárias do estudo de fase 3 e que essas análises intermediárias propostas por protocolo atenderam a esses critérios. Além disso, informam que a avaliação da imunogenicidade foi considerada como um objetivo secundário.

Em relação aos ensaios clínicos de fase inicial analisados pela ANMAT, foi informado que estes eram estudos de braço único e que os dados de segurança obtidos foram incluídos na análise de segurança global da vacina e por grupo de idade. Especificamente sobre o estudo 05-Gam-COVID-Vac-2020, foi informado que anticorpos IgG específicos para o antígeno foram detectados em 98,1% dos voluntários idosos no dia 28 após a imunização. Também foi informado que a análise estatística do estudo de fase 3 está descrita no protocolo, e que foram utilizados métodos estatísticos descritivos, assim como regressão logística para análise de co-variáveis.

A ANMAT também coloca que os sinais e sintomas para definir a doença COVID-19 estão descritos no protocolo do estudo de fase 3 versão 5, datado de 7 de outubro de 2020. Foi informado que considerando o contexto e dadas as características dos processos de desenvolvimento de vacinas em situações de pandemia, o Plano de Gestão de Risco permite o monitoramento e coleta de informações relacionadas à segurança e eficácia do produto e registro de possíveis efeitos adversos ou clinicamente significativos, de acordo com os estabelecidos nos esquemas atuais.

Novamente, não consta posicionamento técnico da ANMAT sobre os dados de eficácia e segurança avaliados, nem foram prestadas informações que esclarecessem os pontos críticos já levantados pela Anvisa e encaminhados para o fabricante. Pelo contrário, percebe-se que foram apresentadas à ANMAT apenas análises estatísticas descritivas, as quais não permitem concluir pela eficácia da vacina. Dessa forma, não fica comprovado que a vacina atende aos padrões de eficácia e de segurança estabelecidos pela OMS e demais autoridades sanitárias como FDA e EMA, assim como não atende aos requisitos da Anvisa.

A GGMED conclui que o documento apresentado não pode ser considerado um relatório de fato, mas um breve relato do que foi verificado pela ANMAT, sem, contudo, conter a conclusão técnica da referida autoridade sobre a vacina Sputnik V. Nesse sentido, não permite que a Anvisa consiga determinar se a vacina atende aos padrões de qualidade, de eficácia e de segurança estabelecidos pela OMS ou pelo ICH e pelo PIC/S. Pelo apresentado, percebe-se que a Anvisa teve acesso a muito mais informação técnica que a ANMAT sobre a vacina Sputnik V, não sendo possível aproveitar as informações ora prestadas pela autoridade argentina para superar as não conformidades já detectadas pela área técnica da GGMED.

O Informe da ANMAT traz link para acesso aos informes de Vigilância da Segurança de Vacinas emitidos pelo Ministério da Saúde da Argentina. O primeiro Informe data de 31 de dezembro de 2020, trazendo relato de uso da Sputnik V (<https://www.argentina.gob.ar/coronavirus/vacuna/equipos-salud/informes-seguridad>).

No que se refere aos informes de segurança, a Gerência Geral de Monitoramento de Produtos Sujeitos à Vigilância Sanitária (GGMON), por meio do Parecer nº 7/2021/SEI/GFARM/GGMON/DIRE5/ANVISA, informou que o último informe da ANMAT, publicado em 02 de abril de 2021, apresenta os dados acumulados até 16 de março de 2021, quando foram aplicadas 2.541.362 doses de vacinas, sendo: Sputnik V - 1.450.974 (57,09%); Covishield - 519.384 (20,44%) e Sinopharm - 571.004 (22,47%). Dentre os 26.721 eventos adversos pós-vacinais que foram notificados no período, 24.689 (92,39%) foram relacionados à vacina Sputnik V.

Assevera a GGMOM que, proporcionalmente, a vacina Sputnik V parece estar mais relacionada a eventos adversos quando comparada às demais vacinas utilizadas na Argentina, visto que a vacina em questão corresponde a 57% das doses aplicadas e a 92% das notificações de eventos adversos encaminhados à autoridade sanitária daquele país. A taxa por 100.000 doses aplicadas está em 1.640,5, enquanto as demais taxas são de 340,01 para Covishield e 22,2 para a Sinopharm. A área ressaltou que dados complementares como as idades dos pacientes que receberam as doses de cada uma das vacinas, bem como suas comorbidades são elementos necessários para determinar aspectos de segurança dos produtos em questão.

Cabe ainda destacar o baixo percentual de vacinados na Argentina. Apenas cerca de 13% do total da sua população foi vacinada até o momento, o que dificulta o estabelecimento de qualquer conclusão quanto ao perfil de segurança da Sputnik V.

Na própria Rússia, curiosamente, é difícil conciliar a posse de uma vacina dita extremamente eficaz e fácil de fabricar com as baixas taxas de vacinação do país. Menos de 8% dos russos receberam pelo menos a primeira dose da vacina (<https://www.usatoday.com/in-depth/graphics/2021/04/22/covid-19-vaccine-rates-worldwide/4742183001/>).

Além disso, a liderança da Hungria em vacinações, baseando-se principalmente em vacinas chinesas e russas, não se traduziu em melhor desempenho na redução da propagação do vírus. Embora os casos diários tenham caído recentemente, a taxa por milhão de novos casos ainda está entre as mais altas do mundo, e as mortes diárias têm aumentado desde meados de março, chegando próximo de seu pico histórico.

Da mesma forma, a Sérvia acelerou com seu próprio programa de vacinação usando vacinas chinesas e russas no início deste ano, mas teve que entrar em *lockdown* em meados de março.

A fim de complementar a análise de dados de segurança da Sputnik V, a Gerência de Farmacovigilância (GFARM) buscou informações junto ao VigiLyze, que é um sistema de detecção e gerenciamento de sinais do Centro Mundial de Farmacovigilância, Uppsala Monitoring Centre, da Organização Mundial de Saúde. Até às 10h00 do dia 15 de abril de 2021, havia 367 notificações sobre a Sputnik V em todo o mundo, feitas por países que não têm tradição em farmacovigilância. Dados da Argentina, por exemplo, não estão incluídos nessa base de dados.

Dada a disponibilidade da vacina em diversos países, é de se esperar que um plano de gerenciamento de riscos bem implementado favorecesse a detecção de eventos adversos, bem como a qualificação da informação para a detecção de sinais de segurança importantes. Até o presente momento, mais de 440 mil notificações de eventos adversos pós-vacinais estão no VigiLyze e o número de 367 relacionados à Sputnik V é irrelevante para análise concreta sobre seu perfil de segurança.

Ainda sobre o monitoramento, a Anvisa recebeu denúncia supostamente oriunda da Rússia a respeito da segurança da vacina Gam-COVID-Vac (conhecida como Sputnik V). Na documentação constante na denúncia, são relatados efeitos colaterais como febre, perda de consciência, problemas cardíacos, pulmonares, entre outros. São mencionados, ainda, casos de óbitos após a imunização. Contudo, os documentos apresentados não são conclusivos em comprovar a relação causal entre os óbitos e a vacinação. Sem a devida investigação, não foi possível fazer nenhuma análise de farmacovigilância sobre os dados recebidos.

Sobre a eficácia da vacina, repercutiu na imprensa a notícia de que o Instituto Gamaleya e o Fundo Russo de Investimento Direto (RDIF) teriam anunciado na última segunda-feira (19/04), efetividade de 97,6% da vacina Sputnik V, com base em análise com 3,8 milhões de pessoas vacinadas. Dessa forma, considerando a relevância de quaisquer informações adicionais no processo de avaliação em curso pela Anvisa, a Agência, por meio do Ofício nº 45/2021/SEI/AINTE/GADIP/ANVIS, solicitou ao Ministério das Relações Exteriores (MRE) que fosse avaliada a possibilidade de solicitar à Embaixada em Moscou as gestões estimadas convenientes para a obtenção de possíveis dados junto ao RDIF.

Por meio do Ofício nº 09116.000644/2021-16, o MRE relatou que a Embaixada do Brasil em Moscou informou que, após consulta, representantes do Fundo Russo de Investimento Direto (RDIF) afirmaram que não haverá divulgação de informações adicionais sobre o estudo além daquelas contidas no "press release" publicado em 19/4 pelo RDIF, disponível em <https://sputnikvaccine.com/prt/newsroom/pressreleases/a-efic-cia-da-vacina-sputnik-v-foi-de-9-7-6-com-base-na-an-lise-de-dados-de-3-8-milh-es-de-russos-vac/>. Ademais, o interlocutor do Fundo esclareceu que a efetividade de 97,6% da vacina Sputnik V mencionada no "press release" refere-se a uma "análise global" que compreende todos os segmentos de idade. Tal análise será aprofundada com base nas diferentes faixas etárias e outros tipos de corte. Por fim, o representante do RDIF adiantou que a publicação do estudo com todos esses dados em revista científica talvez demande algumas semanas.

Um capítulo importante dessa análise já aqui relatado na apresentação realizada pela Gerente Geral de Inspeção e Fiscalização Sanitária se refere à missão à Rússia, autorizada no último dia

09 de abril, para ocorrer no período de 13/04/2021 a 23/04/2021, para verificação do cumprimento das diretrizes sanitárias de fabricação da vacina Sputnik V. Tal missão também representa o contínuo esforço da Agência para garantir a entrada de produto seguro e eficaz no país. O objetivo foi verificar in loco os processos de trabalho, as estruturas físicas das áreas de produção, armazenamento e controle de qualidade.

Durante a missão, a equipe da Anvisa requisitou a visita ao instituto Gamaleya assim que foi identificado que todos os testes de controle de qualidade da Vacina finalizada são realizados pelo Instituto. No entanto, foi informado pelo RFDI que não seria possível a visita in loco, pois não havia tempo hábil para emitir as autorizações para permitir a entrada dos inspetores nas instalações do Gamaleya.

Dessa forma, houve prejuízo causado aos objetivos gerais da missão decorrentes da impossibilidade de se ter acesso, no Instituto Gamaleya, à área de controle de qualidade da vacina. Se de um lado aspectos importantes de Boas Práticas de Fabricação foram inspecionados, de outro houve prejuízo na aferição de aspectos relevantes de qualidade, que por sua vez reafirmam as incertezas sobre a segurança da vacina.

O impedimento de acesso aos inspetores da Anvisa às instalações de controle de qualidade do Instituto Gamaleya não permitiu as avaliações sobre importantes aspectos de qualidade da vacina, não sendo possível verificar a existência dos padrões (caracterização) dentro do controle de qualidade e suas instalações, além de não ser possível discutir os parâmetros e atributos críticos do produto desenvolvido pelo Gamaleya.

Assim, a palavra que resume o saldo da visita à Rússia, após dispêndio de recursos públicos e mobilização de recursos humanos é frustração.

Diante de todo o exposto, questiono se, mesmo diante de algumas certezas já verificadas e ainda do mar de incertezas geradas pela não apresentação dos estudos e informações necessárias, preconizadas pelas melhores práticas de avaliação de vacinas, ainda que em cenário de Emergência de Saúde Pública, o princípio da precaução quanto à saúde da população não deva prevalecer. Questiono, também, se a Anvisa pode se afastar de sua conduta técnica, pautada na missão de proteger e promover a saúde da população. Sobretudo, frente ao agravamento da pandemia no nosso País, da manutenção dos altos índices de mortes diárias, da limitada disponibilidade de imunizantes no mundo, questiono se a Anvisa pode reconhecer as incertezas ainda existentes quanto à vacina Sputnik V, e se reduzir a um papel meramente cartorial, já que vivemos a dicotomia entre liberar a importação excepcional da vacina Sputnik V e buscar garantir aspectos mínimos de qualidade, segurança e eficácia. Todas essas incertezas podem interferir diretamente no controle da pandemia em nosso país, na medida em que se a eficácia da vacina não for adequada, pode gerar uma falsa sensação de segurança e imunização, quando, na verdade, as pessoas podem não estar imunizadas, contribuindo para o aumento nas taxas de infecção. Por outro lado, as incertezas relacionadas à qualidade e segurança da vacina podem trazer agravos à saúde das pessoas, que estão saudáveis ao se vacinar e que buscam na imunização a proteção contra a infecção pelo vírus Sars-Cov-2, sem esperar reações adversas que possam prejudicar sua saúde.

Reforço que no presente Voto não estamos avaliando a autorização de uso emergencial. Também não estamos avaliando o registro sanitário da vacina. Tais avaliações contemplariam uma análise robusta de qualidade, segurança e eficácia. Aqui, estamos avaliando tão somente as circunstâncias para autorizar a importação em caráter excepcional da vacina, à luz das evidências e elementos disponíveis hoje, conforme preceitua a legislação. A Anvisa também não está questionando os países que decidiram pela autorização da vacina, apenas pretende ter acesso aos dados e atestar para a nossa população que a vacina atende aos requisitos exigidos pela lei de qualidade, eficácia e segurança, em especial, que os benefícios de sua utilização superam os seus riscos.

A discussão travada começa com o pedido de importação, mas a ele não se resume. Estamos tratando da saúde das pessoas. E quando se trata de saúde o aspecto da segurança é crucial, afinal não podemos admitir que um medicamento ou, principalmente, uma vacina, que será administrada em indivíduos saudáveis, acarrete prejuízos à saúde.

Por fim, é preciso, de novo, reforçar o compromisso desta Agência na disponibilização de vacinas à população. Hoje, o Brasil se destaca em segunda posição com 5 vacinas aprovadas (Pfizer-BioNTech / Oxford-AstraZeneca / CoronaVac (Sinovac) / Janssen / Covishield).

4. VOTO

Prezados diretores, antes de pronunciar meu voto destaco que quebrar paradigmas tem sido um lema nessa Agência, desde que a pandemia se estabeleceu no mundo. O interesse público, no caso, tem se traduzido em várias locuções: permitir o acesso; preservar vidas; diminuir o sofrimento das pessoas; combater o vírus; perseguir a cura.

O nosso desafio diário, a nossa luta incessante na análise que realizamos – luta, que tenho repetido, é sempre desafiadora – é estabelecer se os benefícios das decisões que provemos para autorização de vacinas e medicamentos superam minimamente os riscos de sua utilização.

É fundamental, antes de seguir adiante, que a opinião pública, que a sociedade brasileira, compreenda qual o olhar que a Agência vem emprestando quando tem analisado, no curso da pandemia, essa relação benefício risco.

É preciso que reste claro: temos atuado no limite da compreensão mais contemporânea desse conceito. Sabemos que não estamos em tempos de normalidade, muito pelo contrário; são tempos extraordinários e dramáticos. A urgência, o senso de urgência, é o parâmetro de base que nos orienta, é a nossa bússola para avaliação benefício risco.

Nossas avaliações, portanto, refletem a preocupação com o drama da vida real. Quem conhece o universo da regulação, sabe que há muito flexibilizamos os requisitos técnicos “de excelência”, tradição na Anvisa, para incorporar ao nosso vocabulário expressões como: o limite do possível; o minimamente aceitável; e o senso de oportunidade e urgência.

São essas expressões que conduzem a análise benefício risco da Anvisa, sem descuidar dos eixos sanitários de proteção: a segurança, a eficácia e a qualidade.

Se alguém cogita que, num contexto pandêmico, a análise dos eixos da qualidade e da eficácia poderia ser flexibilizada para dispensar o mínimo possível ou aceitável, no eixo da segurança essa flexibilização seria impensável, antiética e irresponsável. Estamos falando da saúde das pessoas; de vidas. No eixo de preservação do aspecto segurança, diante da incerteza, do risco, invoca-se a precaução, que é princípio inafastável do Direito Sanitário.

Estamos sinceramente mobilizados e guiados por elevado espírito de preservação da vida. Nossos julgamentos estão contaminados pela lógica da sobrevivência humana em nosso país.

A essa altura me pergunto se há dúvida quanto ao ânimo que agita o trabalho dessa Agência? Questiono se há ainda dúvida quanto ao papel da Anvisa? Quanto aos nossos propósitos? A essa altura, depois de cinco vacinas aprovadas e medicamentos autorizados, já demos sinais públicos da nossa atuação; demonstramos por quais caminhos estamos trilhando a nossa missão.

Queremos vacinas e medicamentos. Somos uma agência conhecida por viabilizar o acesso. Em cada decisão, saibam: estamos explorando o limite do possível, o minimamente aceitável.

A segurança, repito, a segurança, é o aspecto inalienável diante das incertezas e dos riscos.

Chegamos até aqui de mãos dadas com a ciência e amparados pelas evidências. Com essas premissas, os dias de “sim” à vacina serão comemorados. Ocorrerão, contudo e inevitavelmente, dias em que o “não” traduzirá melhor aquilo que é razão de existir da Anvisa: proteger a saúde da população.

Não são incertezas fortuitas, são evidências. Estamos lidando com riscos objetivos.

Cumpra-se o trilho das evidências. Adotem-se os manuais regulatórios reconhecidos. Nos caminhos metodológicos da ciência não há espaço para o atalho. Repito, não há atalho.

Para os pleitos 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 neste Voto. Portanto, diante de todo o exposto, verifica-se que os pleitos em análise não atendem neste momento às disposições da Lei nº

14.124/2021 e RDC nº 476/2021, razão pela qual VOTO pela não aprovação dos pedidos 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.

Cumpramos, ainda, que não analisamos, nesta sessão, as solicitações dos Estados do Amapá, do Tocantins, e dos municípios de Maricá e Niterói, ambos do Estado do Rio de Janeiro, visto que os pedidos estão na fluência do prazo de 30 dias, estabelecido pela Lei nº 14.124/21, para que a Anvisa profira parecer. No decorrer dos dias que se seguem, admitimos a hipótese de que novos documentos e evidências sobrevenham e permitam que a Agência analise aspectos que não puderam ser até aqui examinados. Mantido o status probatório para análise de tais pedidos de importação da vacina Sputnik V, a Diretoria Colegiada da Anvisa deliberará sobre os processos remanescentes por meio de Circuito Deliberativo.



Documento assinado eletronicamente por **Alex Machado Campos, Diretor**, em 26/04/2021, às 21:11, 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 **1426225** e o código CRC **2869DCC3**.