

**VOTO Nº Nº 100/2021/SEI/DIRE2/ANVISA/2021/SEI/DIRE2/ANVISA**

Processos nº 25351.915151/2021-48, 25351.913403/2021-02, 25351.916101/2021-88, 25351.913406/2021-38, 25351.914307/2021-73, 25351.913407/2021-82, 25351.913405/2021-93

Solicitação de autorização excepcional e temporária para importação e distribuição de vacinas pelo Ministério da Saúde e Estados brasileiros.

Áreas responsáveis: Gerência Geral de Medicamentos e Produtos Biológicos (GGMED), Gerência Geral de Inspeção e Fiscalização Sanitária (GGFIS) e Gerência Geral de Monitoramento de Produtos sujeitos à Vigilância Sanitária (GGMON)

Relator: Meiruze Sousa Freitas

1. Relatório

Refiro-me às solicitações de autorização de importação excepcional de vacinas contra a COVID-19, Sputnik V e Covaxin, nos termos da Lei 14.124, de 10 de março de 2021.

Faço uma breve contextualização da avaliação da vacina **Sputnik V**. Desde a publicação da supracitada Lei, a Anvisa havia recebido, até a data de 26 de maio de 2021, 17 solicitações de autorização para importação da vacina Sputnik V, de diferentes Estados e Municípios do Brasil.

Em 26 de abril de 2021, na 7ª (sétima) Reunião Extraordinária Pública da Diretoria Colegiada, a Anvisa deliberou a respeito dessas solicitações de importação, negando, por unanimidade, os pedidos de importação excepcional da vacina Sputnik V.

O pleito atual trata da solicitação de autorização excepcional e temporária para importação e distribuição da vacina Sputnik V pelos estados da Bahia, Maranhão, Sergipe, Ceará, Pernambuco e Piauí, com a submissão do Relatório Técnico emitido pelo Ministério da Saúde da República da Rússia referente à aprovação condicional do registro da vacina. Foi acrescentado aos processos o OFÍCIO CIDSNE/PRESID nº025/2021, de 25 de maio 2021, assinado pelo Senhor José Wellington Barroso de Araújo Dias (Governador do Estado do Piauí e Presidente do Consórcio Nordeste). Os pedidos foram recebidos no Sistema Eletrônico de Informações (SEI) da Anvisa entre os dias 29 de abril 2021 e 1º de junho de 2021.

Sobre a vacina **Covaxin**, o pedido excepcional de importação está ancorado no Contrato 29/2021 celebrado entre o Ministério da Saúde (MS) e a empresa *Bharat Biotech International Limited*, representada pela empresa Precisa Comercialização de Medicamentos LTDA, para aquisição de 20.000.000 (vinte milhões) de doses da Vacina COVAXIN/BBV152, divididas em 05 (cinco) parcelas de 4.000.000 (quatro milhões) cada.

Conforme disposto no OFÍCIO Nº 129/2021/DLOG/SE/MS, a vacina fabricada pela Bharat Biotech International Limited (BBIL), localizada na Índia, não possui registro sanitário junto à Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa) e este novo pedido está apoiado na autorização de uso emergencial concedida pela Autoridade Sanitária da Índia. Essa vacina está aprovada também para uso emergencial em outros oito países, tais como: Guiana, Irã, Ilhas Maurício, México, Nepal, Paraguai, Filipinas e Zimbábue.

A primeira solicitação do Ministério da Saúde para autorização excepcional e temporária para importação e distribuição da vacina Covaxin/BBV152 foi deliberada anteriormente por esta Diretoria Colegiada na 5ª (Quinta) Reunião Extraordinária Pública, realizada em 31 de março de 2021. Naquela ocasião, a posição da Anvisa restou por negar o pedido, uma vez que havia várias lacunas documentais, especialmente quanto a não conformidades relativas às Boas Práticas de Fabricação da fabricante *Bharat Biotech International Limited*, localizada na Índia.

O pleito ora em análise foi recebido no Sistema Eletrônico de Informações (SEI) da Anvisa no dia 24 de maio de 2021 às 17:28h. Na mesma data, a Quinta Diretoria solicitou a avaliação da documentação submetida às áreas técnicas afetas: AINTE, GGEMED, GGFIS, GGMON, GELAS e GGPAF. As áreas avaliaram todas as documentações submetidas e responderam dentro da urgência que o tema requer.

2. Análise

Inicialmente, em momento de decisão sobre a aquisição de vacinas contra COVID-19, entendo ser importante contextualizar o cenário da pandemia.

O dinamismo da doença COVID-19 no Brasil, com aumento de agravos, mortes e risco de desabastecimento de medicamentos e produtos relacionados à manutenção da vida de pacientes, nos impõe uma análise global de dados e informações e nos desafia a encontrar soluções conjuntas para o atendimento da população brasileira para, se possível, ampliar o acesso a mais opções de imunizantes.

No cenário epidemiológico brasileiro temos uma prevalência da variante P1 (gama) com 64,05%, seguida da variante B.1.1.28 com 25,34%. Nesse contexto, o aumento da transmissibilidade, que já foi associado às variantes, sugere um maior número de casos positivos, internações e mortalidade observados no Brasil. Recentemente, também foi verificada no Brasil a variante delta (B.1.617.2) relatada inicialmente na Índia e cujas informações iniciais sugerem um potencial aumento de transmissibilidade do Sars-Cov-2.

Em número de casos confirmados acumulados desde o início da pandemia até a data de **04 de junho de 2021**, de acordo com os dados da OMS, o Brasil aparece em 3º (terceiro) lugar no mundo, atrás apenas dos EUA e da Índia. Já em número de novos casos confirmados nas últimas 24 horas, o Brasil registrou a marca de 83.391 casos, na data de 04/06/2021, atrás apenas da Índia. Em número de mortes diárias, o Brasil aparece em 2º lugar, atrás da Índia, com cerca de 2.507 óbitos, na data de consulta a base de dados da OMS e do Ministério da Saúde, 04/06/2021 (<https://covid19.who.int/table> e <https://www.gov.br/saude/pt-br#>).

Projeções de dados sugerem que o Brasil poderá vivenciar a “terceira onda” epidemiológica da infecção pela COVID-19, entre junho e julho de 2021, com a circulação concomitante de outros vírus respiratórios - Síndrome Respiratória Aguda Grave - e de outras variantes, podendo alcançar novo pico de mortes em julho. Estima-se que essa “terceira onda” possa ser agravada pelo relaxamento na adesão a medidas preventivas (uso de máscaras e álcool em gel, distanciamento social, etc) e pela limitada velocidade da vacinação.

Atualmente, temos observado um processo de rejuvenescimento da pandemia, de modo que, pela primeira vez para o Brasil, a mediana de idade do total de casos internados e também nas UTIs está abaixo dos 60 anos. Esse novo cenário socioepidemiológico é preocupante, quando considerado o atual ritmo de vacinação no país, o recrudescimento das infecções e a introdução de novas variantes do vírus SarsCoV-2 no Brasil.

De acordo com o Ministério da Saúde, até a data de **02 de junho de 2021**, foram aplicadas entorno de **69 (sessenta e nove) milhões** de doses de vacina no Brasil. Atualmente, 10% da população recebeu as duas doses.

A vacinação da COVID-19 é uma medida de prevenção, essencial para ajudar a superar essa pandemia. As vacinas contra a doença são agora mais acessíveis no Brasil, entretanto, ainda há necessidade de ampliar e garantir a imunidade vacinal para a grande maioria da população brasileira. As evidências indicam que pessoas totalmente vacinadas sem condições imunocomprometidas são capazes

de realizar a maioria das atividades e com risco baixo de adquirir ou transmitir o SARS-CoV-2, permitindo o retorno a dita normalidade no nosso país.

As medidas de prevenção individuais e coletivas ajudam a reduzir a disseminação do SARS-CoV-2. No entanto, existem custos individuais e sociais relacionados à quarentena, ao isolamento social, ao fechamento de escolas e de empresas. Portanto, como medida efetiva de saúde pública e econômica, é primordial ampliar a vacinação.

A produção, a disponibilidade e a distribuição de vacinas nos países em desenvolvimento precisam superar os obstáculos da concentração de doses nos países ricos. A proteção garantida pelas vacinas também precisa chegar em mais países, principalmente, naqueles acometidos por problemas na estrutura de logística, deficiência no parque produtivo e com baixos requisitos regulatórios.

A OMS já direcionou pedido às nações que cumpriram seu plano vacinal para que doem ao esquema global *Covax Facility*, os lotes remanescentes, evitando assim um compartilhamento unilateral e garantindo mais justiça no seu fornecimento.

As vacinas usadas no Brasil e em outras partes do mundo são seguras e eficazes na prevenção da maioria dos casos graves de COVID-19. Contudo, o tempo de duração da proteção imunológica ainda não está totalmente esclarecido, tanto nas pessoas que foram contaminadas com o novo coronavírus, quanto nos vacinados. Além disso, a disseminação e o aparecimento de variantes do SARS-CoV-2 têm motivado os pesquisadores ao constante monitoramento do desempenho das vacinas e avaliação se doses de reforço podem ser necessárias para manter a imunidade.

Nesta nova fase da pandemia no Brasil, a proteção vacinal precisa ser ampliada. Os especialistas já estão atentos a sinais que podem prenunciar um aumento de casos de COVID-19 neste inverno, especialmente, em locais com baixa cobertura vacinal. Para adoção das ações de saúde pública, há perguntas estratégicas que precisam ser respondidas, tais como: quanto tempo dura a proteção da vacina? Há necessidade mais e diferentes vacinas? Quando todos terão acesso às vacinas COVID-19? Esclarecer essas incógnitas trará a modulação dos rumos para o enfrentamento dessa pandemia nos anos de 2021 e 2022.

Os pesquisadores continuam a monitorar o tempo de duração das proteções das vacinas atuais. O Dr. Anthony Fauci, o principal porta voz dos Estados Unidos sobre doenças infecciosas já aventou que a durabilidade da proteção da vacina contra a COVID-19 pode não ser infinita e que poderemos em algum momento precisar de um reforço.

A fim de aumentar a eficácia dos imunizantes, a comunidade científica internacional e a Organização Mundial da Saúde estão discutindo a possibilidade da necessidade de uma 3ª (terceira) dose de algumas vacinas contra a COVID-19, impactando no número de doses disponíveis para ampliação da população vacinada.

Há mais de um ano, desde o sequenciamento genético do SARS-CoV-2, e do início do desenvolvimento das vacinas, o vírus chegou na maioria dos países pelo mundo, houve mutações que resultaram em variantes com perfil mais transmissível e mais prevalente.

A Organização Mundial da Saúde projetou em abril que, no cenário otimista, apenas 26% de pessoas que vivem nos países mais pobres terão acesso às vacinas do consórcio *Covax Facility*. Todavia, este cenário foi antes de uma onda de novas infecções e mortes por coronavírus atingir a Índia, um grande produtor mundial de vacinas.

A *Covax Facility* vem entregando quantidades menores de doses de vacinas frente ao originalmente projetado para os países de baixa e média renda no primeiro semestre deste ano. Tal situação, pode deixar uma grande parte da população mundial vulnerável à COVID-19, em especial, no contexto das novas variantes.

Em 01 de junho de 2021, na mensagem de aprovação do uso emergencial da vacina Sinovac, a Dra Mariângela Simão, Subdiretora Geral da OMS para Acesso a Produtos de Saúde disse: *“o mundo precisa desesperadamente de várias vacinas contra a Covid-19 para lidar com a enorme desigualdade de acesso em todo o mundo”. “Pedimos aos fabricantes que participem do Covax Facility, compartilhem seus conhecimentos e dados para controlar a pandemia.”*

Não obstante, a pandemia no Brasil coexiste com as diferentes condições de saúde, fatores sociais e ambientais do país, as quais podem promover ou potencializar os efeitos negativos do recrudescimento da contaminação com o Sars-CoV-2. Nesse sentido, chama a atenção o impacto da proliferação da doença no cenário da desigualdade social que intensifica a problemática do sistema de saúde nas periferias brasileiras, que ainda enfrentam a falta de saneamento básico, associadas às aglomerações no transporte público, insegurança financeira e insalubridade. Essas condições dificultam a prevenção e o controle de doenças infecciosas e transmissíveis, principalmente da COVID-19.

É um cenário duplamente preocupante quando se considera que há um grande número de brasileiros ainda não vacinados e que as variantes continuam a circular no mundo e no Brasil, permitindo uma condição favorável para o surgimento de cepas ainda mais mutantes, podendo impactar até na eficiência das vacinas já autorizadas e utilizadas no país. Este contexto, juntamente com a falta de acesso equitativo a vacinas, seguras e eficazes, perfazem a condição perfeita que pode impulsionar a mutação e colocar o Brasil em uma situação de saúde pública ainda mais crítica.

Outro ponto a contextualizar, são os estudos de vida real para as vacinas que são realizados aqui e no mundo, os quais são capazes de demonstrar que a vacinação contra a COVID-19 é altamente eficaz contra a infecção por SARS-CoV-2 (incluindo infecções sintomáticas e assintomáticas), prevenindo a doença grave, hospitalização e morte.

Quanto à importação excepcional da vacina Sputnik V, remeto-me ao voto nº 66/2021/SEI/DIRE2/ANVISA, proferido na 7ª Reunião Extraordinária Pública de Diretoria Colegiada, realizada em 26 de abril de 2021.

Destaco que o processo de importação excepcional de vacinas contra COVID-19, sem registro ou sem autorização de uso emergencial emitidos pela Anvisa, encontra-se previsto na Lei 14.124, de 10 de março de 2021, regulamentada pela Anvisa pela Resolução da Diretoria Colegiada - RDC nº 476, de 10 de março de 2021, que estabelece os procedimentos e requisitos para submissão de pedido de autorização excepcional e temporária para importação e distribuição de medicamentos e vacinas contra a COVID-19.

Em linhas gerais, a lei 14.124/2021 trouxe em seu art. 16, que a Anvisa, por meio de ato regulamentar próprio, oferecerá parecer sobre a autorização excepcional e temporária para a importação e distribuição de quaisquer vacinas e medicamentos contra a COVID-19, com estudos clínicos de fase 3 concluídos ou com os resultados provisórios de um ou mais estudos clínicos, desde que:

- registrados ou autorizados para uso emergencial por, no mínimo, uma das autoridades sanitárias estrangeiras relacionadas na lei, e autorizados à distribuição em seus respectivos países;
- para a avaliação das referidas solicitações, a Agência possa requerer, fundamentadamente, a realização de diligências para complementação e esclarecimentos sobre os dados de qualidade, de eficácia e de segurança de vacinas contra a COVID-19; e
- o relatório técnico da avaliação das vacinas contra a COVID-19, emitido ou publicado pelas autoridades sanitárias internacionais, comprove que a vacina atende aos padrões de qualidade, de eficácia e de segurança estabelecidos pela OMS ou pelo ICH e pelo PIC/S.

Passo a relatar e contextualizar a minha avaliação quanto aos processos de importação da vacina Sputnik V.

A vacina contra COVID-19, denominada Gam-COVID-Vac, mais conhecida como Sputnik V, foi desenvolvida pelo Instituto Nacional de Epidemiologia e Microbiologia Gamaleya, em Moscou na Rússia. Essa foi a primeira vacina no mundo a ser autorizada para uso contra o vírus SARS-CoV-2. A vacina é composta por dois vírus diferentes pertencentes à família dos adenovírus, Ad26 e Ad5. Esses adenovírus foram modificados para conter o gene responsável pela produção da proteína spike SARS-CoV-2, de modo que os adenovírus não se reproduzam no corpo humano e não causem doenças.

Apesar da aprovação no país de origem, ainda existem lacunas de informação em torno da vacina Sputnik V. O Instituto Gamaleya publicou a sua análise de dados no The Lancet, uma das revistas

médicas mais respeitadas do mundo, porém não incluiu os dados brutos que sustentaram essa análise. Especialistas receberam os resultados com ceticismo devido à estratégia da aprovação antecipada em agosto de 2020, juntamente com a falta de dados brutos ou protocolo publicados. A limitada transparência nos dados permitiu questionamentos da comunidade científica quanto aos dados e resultados do ensaio clínico. A vacina tem sido autorizada principalmente em países com baixo e médio desenvolvimento social e econômico, e com controles regulatórios pouco rígidos.

A insuficiência de dados quanto à eficácia de uma vacina contra a COVID-19 pode resultar em implicações danosas para a campanha global de imunização contra a doença. Assim, em tempos de emergência de saúde pública, é urgente e necessário uma melhor transparência dos ensaios clínicos para todas as vacinas contra a COVID-19, conforme as melhores práticas de transparência, como defendido pela Organização Mundial da Saúde.

Segundo publicação da Clinical Trial Arena, a *“Transparency International”* conduziu uma análise das 20 principais vacinas contra coronavírus do mundo e identificou um total de 86 ensaios clínicos em plataformas de registro em março de 2021. No entanto, os resultados foram publicados para menos da metade deles.”

De todo modo, o cenário internacional na vacina Sputnik V já foi bem contextualizado nas manifestações anteriores da Anvisa, de forma que acrescento apenas algumas recentes notícias veiculadas.

Exame, publicada em 24 de maio de 2021

“Sputnik V: Pesquisa na Argentina aponta eficácia contra cepa brasileira. O Instituto de Virologia da Universidade Nacional de Córdoba, da Argentina, revelou os resultados dos estudos sobre a eficácia da vacina russa Sputnik V contra variante brasileira do coronavírus P1...” <https://exame.com/ciencia/sputnik-v-pesquisa-na-argentina-aponta-eficacia-contr-cep-brasileira/>

Reuters, publicada em 26 de maio de 2021:

“A Eslováquia, apesar de alguma inquietação, deve começar a administrar a vacina Sputnik V..... A decisão coloca a Eslováquia em vias de se tornar o segundo membro da UE, depois da Hungria, a usar a vacina Sputnik, que até agora não foi aprovada pela Agência Europeia de Medicamentos.

"As 200 mil vacinas serão usadas, e mais vacinas apenas quando aprovadas pela EMA", disse o ministro da Saúde, Vladimir Lengvarsky, em entrevista coletiva. A Eslováquia fechou acordo para importar 2 milhões de doses, mas chegou apenas o primeiro lote...”

(tradução livre: <https://www.reuters.com/business/healthcare-pharmaceuticals/slovakia-despite-some-unease-start-administering-russias-sputnik-v-shots-2021-05-26/>).

Health24, 27 de maio de 2021

O processo da vacina Sputnik V entrou para avaliação da Autoridade Reguladora de Produtos de Saúde da África do Sul (Sahpra) em fevereiro/2021 e segundo a notícia, a Sahpra ainda aguarda resposta do fabricante da vacina Sputnik V como parte do processo de aprovação. (tradução livre: <https://www.news24.com/health24/medical/infectious-diseases/coronavirus/covid-19-sahpra-waiting-for-sputnik-v-vaccine-manufacturer-to-respond-as-part-of-approval-process-20210528>).

Hindustan Times, 31 de maio de 2021

"A primeira grande remessa de milhões de doses da vacina russa Sputnik V Covid-19 deve chegar à Índia na segunda-feira. Os desenvolvedores da vacina devem fornecer

um total de 18 milhões de doses nos próximos dois meses. O Controlador Geral de Drogas da Índia (DCGI) concedeu permissão para o uso emergencial restrito da Sputnik V **com certas condições**. Os laboratórios da Dr. Reddy irão importar a vacina para o país.” (tradução livre: <https://www.hindustantimes.com/india-news/279-mn-sputnik-v-covid-19-vaccine-to-reach-india-tonight-5-mn-more-in-june-101622474509572.html>)

Mais uma vez, aponto que a Sputnik V é uma vacina de vetor viral de adenovírus com dois componentes. Os adenovírus, em seu estado natural, são capazes de se replicar no corpo e levar a doenças, como o resfriado comum. Quando usados em vacinas, os adenovírus são modificados geneticamente para remover sua capacidade de replicação. Para a vacina Sputnik V, tem-se que o gene *E1* foi removido do adenovírus para evitar a sua replicação. Na decisão proferida anteriormente, a Anvisa apontou que os laudos de controle de qualidade dos lotes aportados no processo da autorização de uso emergencial dessa vacina, indicavam a especificação de “menos de 1000 partículas competentes para replicação (RCA) por dose”.

Em 04 de março de 2021, a Agência Europeia de Medicamentos iniciou a revisão da vacina Sputnik V. Entretanto, ainda faltam dados da vacina a serem enviados à Organização Mundial de Saúde (OMS) e à Agência Europeia de Medicamentos (EMA). A princípio, há expectativas para a finalização e conclusão do relatório quanto à inspeção das boas práticas clínicas realizada pela EMA. Os Especialistas da Organização Mundial da Saúde e da Agência Europeia de Medicamentos inspecionarão as instalações de produção da Sputnik V na Rússia, antes de conceder a autorização para o uso de emergencial e autorização de comercialização condicional, respectivamente.

Conforme previsto na Lei 14.124/2021 a vacina Sputnik V, objeto do pedido de importação está autorizada e vem sendo utilizada na Argentina, Índia, México e Rússia.

Na Rússia, a vacina foi registrada pelo **Serviço Federal de vigilância sanitária, da Federação da Rússia** (*Federal Service for Surveillance in Healthcare*); autorizada o uso emergencial na **Organização Central de Controle de Padrões de Medicamentos, da República da Índia** (*Central Drugs Standard Control Organization - CDSCO*); **Administração Nacional de Medicamentos, Alimentos e Tecnologia Médica na República Argentina**-(Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica- ANMAT) e **na Comissão Federal de Proteção contra Riscos Sanitários no México** (Comisión Federal para la Protección Contra Riesgos Sanitarios- COFEPRIS).

Apenas para fins de contextualização, a ANMAT e a COFEPRIS, são autoridades reguladoras de referência, nível IV pela Organização Pan-Americana da Saúde e membros do **Esquema de Cooperação em Inspeção Farmacêutica** (Pharmaceutical Inspection Co-operation Scheme - PIC/S). Uma Autoridade de Referência de Nível IV significa que a autoridade é competente e eficiente na execução das funções de regulação sanitária recomendadas pela OPAS/OMS para garantir a eficácia, segurança e qualidade dos medicamentos.

Uma Autoridade de Referência de Nível IV significa que a autoridade é competente e eficiente na execução das funções de regulação sanitária recomendadas pela OPAS/OMS para garantir a eficácia, segurança e qualidade dos medicamentos.

Contudo, no Brasil, o contexto anterior de decisão negativa quanto à importação da vacina Sputnik V motivou-se, dentre outros fatos, pela ausência de Relatório Técnico de Avaliação da autoridade Russa, nos termos da Lei 10.124/2021, o qual foi entregue somente em 21 de maio de 2021, pelos Estados da Bahia, Maranhão, Sergipe, Ceará e Pernambuco. Em 01 de junho de 2021, pedido semelhante foi protocolado pelo Estado do Piauí.

Na prática, tal relatório técnico expressa as análises dos estudos e documentos técnicos apresentados à autoridade da Rússia. Importante contextualizar que não existe um modelo de relatório técnico padronizado para avaliação de vacinas e medicamentos recomendado pela OMS e nem pelo ICH. Os países têm autonomia para estabelecer os seus modelos de relatórios técnicos, entretanto, para favorecer o compartilhamento de dados e confiança entres as autoridades, é importante que as informações presentes em um relatório técnico sejam estruturadas de forma a demonstrar que o

processo de tomada de decisão foi devidamente motivado, e que todos os parâmetros críticos da qualidade, eficácia e segurança foram abordados e avaliados.

Em apertada síntese, o relatório técnico presente nos processos e emitido pela autoridade da Rússia possui a estrutura e as informações a seguir:

1. INTRODUÇÃO
2. ASPECTOS DE QUALIDADE:
 - 2.1 Introdução;
 - 2.2 Medicamento;
 - 2.2.1. rAd26-S-CoV2
 - 2.2.2. rAd5-S-CoV2 cepa viral
 - 2.2.3. Cultura de células
 - 2.2.4. Processo de fabricação
 - 2.2.5. Impurezas
 - 2.2.6. Controle de qualidade
 - 2.2.7. Embalagem
 - 2.2.8. Estabilidade
 - 2.2.9. Desenvolvimento Farmacêutico
 - 2.2.10. Adjuvante
3. ESTUDOS PRÉ-CLÍNICOS E CLÍNICOS: RESUMO E INFORMAÇÕES GERAIS
 - 3.1 Medicamento do estudo
4. Resultados de estudos PRÉ-CLÍNICOS
 - 4.1 Estudos de atividade imunológica
 - 4.2 Estudos de atividade imunológica e segurança em primatas
 - 4.2.1 Estudos de imunogenicidade e proteção
 - 4.3 Estudo toxicológico - avaliação de segurança
5. VISÃO GERAL
 - 5.1 Estudos de Fase I / II
 - 5.2 Estudos de Fase II e III
 - 5.3 Uso Pediátrico
 - 5.4 Imunização de mulheres grávidas
 - 5.5 Uso em idosos
6. CONCLUSÕES
 - 6.1 Indicação Terapêutica Aprovada
 - 6.2 Dosagem Aprovada
7. DECISÃO

O Relatório Técnico de Avaliação da vacina emitido pelo Ministério da Saúde da Rússia foi apresentado à Anvisa como juntada de documentos nos processos de autorização de importação. Foi submetida uma versão em cirílico do referido relatório e uma versão traduzida para o inglês, na forma de tradução livre. Destaco aqui, que a avaliação da Segunda Diretoria se pautou na versão traduzida para o

idioma inglês, cuja autenticidade foi confirmada pelo Ministério da Saúde da Federação Russa em interação da Assessoria de Assuntos Internacionais da Anvisa (Ainte).

O referido relatório informa que registro da vacina Gam-COVID-Vac (Sputnik V) foi realizado de acordo com os requisitos regulatórios adotados na Federação Russa, bem como de acordo com boas práticas internacionais. Segundo o relatório enviado, a prática regulatória da Federação Russa para o registro de vacinas cumpre integralmente os requisitos recomendados pela OMS e ICH.

Importante deixar claro que o relatório técnico apresentado nos autos tem objetivo de subsidiar o pedido de importação da vacina Sputnik V nos termos da Lei 14.24/2021, e não tem o objetivo de superar as lacunas e exigências do processo de autorização de uso emergencial da mesma vacina que se encontra em andamento na Anvisa. Mais uma vez, destaco que os processos são distintos, sendo que as exigências e compromissos dos solicitantes da importação e da AUE também seguem ritos regulatórios diferentes.

Portanto, no que tange à entrega do Relatório Técnico, considera-se que as solicitações de autorização excepcional e temporária para importação e distribuição de vacinas contra a Covid-19 pelos Estados estão alinhadas com os requisitos estabelecidos pela Lei nº 14.124/2021 e RDC 476/2021, restando a esta Anvisa proceder à avaliação quanto à forma, mérito e conteúdo.

Após as novas informações apresentadas nos processos, o ofício do Consórcio Nordeste e as evidências quanto ao cenário da pandemia causada pelo novo coronavírus, entendo que, no contexto da missão da Anvisa e do atendimento à Lei 14.124/2021, as situações apontam para uma necessidade de uma reflexão adicional para fins da adoção de outras medidas de controle sanitários e proteção à saúde.

Lembro também das responsabilidades e da autonomia dos entes federados, que no rito de autorização de importação temporária e excepcional estabelecido na RDC 476/2021, trouxe o compartilhamento de responsabilidades e conferiu aos importadores de medicamentos e vacinas para COVID-19 as seguintes obrigações:

- a responsabilização pela qualidade, eficácia e segurança do medicamento ou vacina a ser importada;
- a garantia dos aspectos de segurança e qualidade relacionados à logística de armazenagem e distribuição;
- a criação de mecanismos para a realização do monitoramento pós-distribuição e pós-uso dos produtos importados e para que os casos de queixas técnicas e eventos adversos identificados sejam informados à Anvisa, por meio dos sistemas de informação adotados;
- a elaboração de orientações aos pacientes sobre como notificar as queixas técnicas e eventos adversos a eles relacionados;
- a informação aos pacientes de que o medicamento ou a vacina para Covid-19 não possui registro e nem autorização temporária para uso emergencial, em caráter experimental, concedido pela ANVISA e que o referido produto apenas possui aprovação em agência regulatória sanitária estrangeira, entres outras.

Reconheço a autonomia dos demais gestores públicos estaduais e o empenho para a superação da pandemia. Entretanto, também acredito que todos esperam vacinar a população do seu Estado com vacinas que atendam reconhecidamente os parâmetros de qualidade, eficácia e segurança.

Também faço um destaque à parte, sobre a atuação dos especialistas da Anvisa, que são considerados de referência na avaliação das vacinas no Brasil e integram o grupo de avaliadores de vacinas da OMS. Remeto-me à nota da Abrasco emitida em 01 de junho que cita:

“A pandemia da Covid-19 exemplifica como a regulação e as necessidades sanitárias estão articuladas e, ao mesmo tempo, expõe a tensão entre a necessidade de garantir a oferta tempestiva e oportuna das novas tecnologias, e, ao mesmo tempo, garantir o cumprimento do dever constitucional de

proteção da saúde. A avaliação do benefício/risco é tarefa da Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa), instituição de Estado, que tem como função precípua a proteção da saúde da população.

A Associação Brasileira de Saúde Coletiva reconhece a atuação criteriosa e se solidariza com os técnicos da Anvisa, esperando que mantenham a transparência na análise de quaisquer tecnologias sob sua regulação. Espera-se que o Instituto Gamaleya e o Fundo de Investimento Direto da Rússia respondam a contento às exigências que visam comprovar a segurança e qualidade da vacina, de forma a propiciar acesso a população brasileira, a mais uma possibilidade de se proteger contra a Covid-19. Espera ainda, que frente às incertezas das atuais vacinas, que os produtores autorizados e as autoridades de saúde se comprometam a exigir, priorizar e fomentar planos de farmacovigilância ativas e estudos de efetividade e segurança de curto, médio e longo prazos com a população, indo ao encontro do preconizado internacionalmente pela Organização Mundial da Saúde e demais autoridades reguladoras. “

Retomando a discussão sobre a Lei 14.124/2021 e a RDC 476/2021, a autorização excepcional da importação de um lote específico de qualquer vacina para a COVID-19 deve ter um rito simplificado, desde que registrada ou autorizada em um dos países constantes na mencionada Lei e que o relatório presente nos autos ou publicado pelas autoridades ou enviado por elas diretamente à Anvisa demonstre que a vacina passou por uma análise técnica capaz de comprovar que atende aos padrões de qualidade, de eficácia e de segurança estabelecidos pela OMS ou pelo ICH e pelo PIC/S.

Entretanto, não é possível desconsiderar que estamos aqui novamente decidindo a importação da mesma vacina, Sputnik V, que se encontra em avaliação na Anvisa e que desde janeiro de 2021 estamos usando todos os canais para buscar informações quanto aos dados que comprovem os parâmetros de qualidade, eficácia e segurança.

Em referência às manifestações das áreas técnicas da Anvisa, trago aqui as considerações da **Gerência de Avaliação de Produtos Biológicos (GPBIO)**, a qual se manifestou quanto à vacina Sputnik V por meio das **Notas Técnicas Nº 60 e 66/2021/SEI/GPBIO/GGMED/DIRE2/ANVISA**, inseridas no processo SEI 25351.913403/2021-02, apontando algumas preocupações técnicas pertinentes. Entretanto, em primeira análise é possível perceber que a área esperava mais respostas do relatório técnico quanto ao processo de fabricação, caracterização do produto, impurezas, controle de qualidade, método de análise, desenvolvimento farmacêutico, dados não clínicos e dados clínicos de fase 3.

A GPBIO concluiu que o referido relatório contempla de forma parcial a análise de dados de qualidade, segurança e eficácia da vacina Sputnik V, e não permite a comprovação que o produto atende aos padrões de qualidade, de eficácia e de segurança estabelecidos pela OMS ou pelo ICH e pelo PIC/s. Ao mesmo tempo, a GPBIO recomendou que se estabeleça algumas restrições e condicionantes para uma eventual aprovação da importação desta vacina.

Destaco, mais uma vez, que não existe um modelo de relatório técnico de avaliação pré-estabelecido pela OMS nem mesmo pelo ICH, porém os guias regulatórios internacionais trazem que a avaliação de um medicamento ou vacina deve perpassar pelos dados de qualidade, segurança e eficácia pré-clínica, clínica, boas práticas de fabricação e monitoramento.

Nesse aspecto, as assessorias técnicas, compostas por servidores de carreira da Anvisa das diretorias (DIRE 2, DIRE 4 e DIRE 5) fizeram um comparativo entre os relatórios públicos de avaliação disponíveis de algumas agências reguladoras de referência, como: EMA (União Europeia), Health Canada (Canadá), FDA (Estados Unidos da América), OMS, ANVISA e o Relatório emitido pelo Ministério da Saúde Russo. Com isso, foi possível verificar que cada autoridade reguladora descreve com diferentes profundidades cada quesito técnico regulatório.

Este comparativo reflete a preocupação da Anvisa em disponibilizar para a população brasileira uma vacina avaliada por autoridade estrangeira conforme prevê na Lei nº 14.124/2021, que atenda aos requisitos mínimos de qualidade, eficácia e segurança, em especial, que os benefícios superam os seus riscos, independente do país de origem. É nesse espírito que a equipe de servidores da Anvisa tem buscado ativamente informações complementares que possam subsidiar a decisão desta Diretoria Colegiada, no sentido de ampliar o acesso a vacinas seguras e eficazes para a população brasileira.

A **Gerência Geral de Inspeção e Fiscalização Sanitária-GGFIS** também se manifestou a respeito do conteúdo do relatório emitido pela autoridade russa, através da **Nota Técnica Nº 80/2021/SEI/COINS/GIMED/GGFIS/DIRE4/ANVISA**, e, em apertada síntese, a área concluiu que, por meio de inspeção própria da Anvisa nas empresas Generium S.A. e Phamstadar UfaVita, bem como na reunião realizada na sede do Fundo Russo com um representante do Controle de Qualidade do Centro Gamaleya, realizadas após as inspeções conduzidas pela Autoridade Russa, foram detectadas não conformidades que precisam ser mitigadas para viabilizar a autorização. O plano de ação apresentado pela empresa não atende integralmente aos itens que possuem impacto potencial no produto, existindo itens cuja finalização está indicada pelas próprias fabricantes para um período futuro, bem como outros itens declarados como finalizados, porém para os quais não foram apresentadas as evidências demonstrando o cumprimento.

Relativamente ao relatório da Autoridade Sanitária Russa, estes declaram que “seguem os requisitos da OMS e ICH” e que “as empresas foram inspecionadas sem observações e confirmaram a possibilidade de liberação da vacina pelas plantas fabris” ao encontro do requisito legal de que os produtos importados devem ter qualidade, segurança e eficácia atestadas por meio da comprovação do registro pelas autoridades sanitárias internacionais definidas na Lei nº14.124/2021.

Porém, as plantas fabris foram posteriormente inspecionadas pela Anvisa, sendo detectadas não conformidades e resultando em observações, confirmando a necessidade de correções para o adequado atendimento aos padrões de qualidade da OMS ou do PIC/S. Assim, neste momento, a GGFIS apontou que não é possível concluir pelo atendimento pleno dos requisitos de qualidade preconizados pela OMS.

No entanto, faz-se importante levar ao conhecimento da Diretoria Colegiada **as sugestões de medidas de mitigação de risco e condicionantes para autorização** de importação apontadas na nota técnica elaborada pela GGFIS, as quais destaco:

- **Para a empresa Generium S.A:**

1. Validação da Filtração Esterilizante - devido ao fato do estudo não ter sido realizado, a empresa deve avaliar o processo fabril e propor alguma medida adicional de mitigação do risco decorrente à ausência da validação da etapa de filtração esterilizante. Para definir uma medida adequada, a empresa deve considerar todos os aspectos do processo fabril e propor alguma ação adicional em algum ponto do processo, visando compensar a lacuna da ausência da validação e tentando aumentar a segurança sobre o processo fabril. Para o pedido de importação excepcional controlado seria aceitável para área técnica condicionar a autorização de importação excepcional a apresentação desses documentos juntamente a LI e desde que, após análise da GGFIS, concluído adequado pela área técnica.
2. Validação de Processo de fabricação do Insumo Farmacêutico Ativo Biológico - A mitigação deste item deve ser realizada com a apresentação do relatório final de validação do processo, de forma a permitir que a equipe da Anvisa avalie e confirme a capacidade da empresa em fabricar o insumo de forma consistente. Segundo primeira informação da empresa, este relatório estaria concluído na segunda quinzena de maio, porém ainda não foi apresentado. Para o pedido de importação excepcional controlado seria aceitável para área técnica a apresentação desses documentos diretamente a Anvisa para análise e aprovação ou envio a Autoridade Russa. Nesse caso a declaração da Autoridade Russa de que verificou e aprovou também seria aceita como condicionante para a autorização de importação excepcional.

- **Para a empresa Pharmstadar UfaVita:**

1. Validação da Filtração Esterilizante: Devido ao fato do estudo não ter sido realizado, a empresa deve avaliar o processo fabril e propor alguma medida adicional de

mitigação do risco decorrente à ausência da validação da etapa de filtração esterilizante. Para definir uma medida adequada, a empresa deve considerar todos os aspectos do processo fabril e propor alguma ação adicional em algum ponto do processo, visando compensar a lacuna da ausência da validação e tentando aumentar a segurança sobre o processo fabril. Para o pedido de importação excepcional controlado seria aceitável para área técnica condicionar a autorização de importação excepcional a apresentação desses documentos juntamente a LI e desde que, após análise da GGFIS, concluído adequado pela área técnica.

2. Práticas Assépticas e Teste de Esterilidade: A empresa deve revisar os procedimentos dos operadores dentro das áreas limpas, especialmente as áreas com alto grau de limpeza (Classe A e B) onde ocorre o envase da vacina e re-treinar os operadores nas práticas necessárias para garantir a segurança ao produto. Para demonstrar a mitigação do item, a empresa pode apresentar os registros dos treinamentos dos operadores bem com vídeos demonstrando a execução das atividades críticas nas áreas limpas, indicando que os procedimentos de trabalho foram efetivamente corrigidos e não representam risco de contaminação ao produto. Para o pedido de importação excepcional controlado seria aceitável para área técnica a apresentação desses documentos diretamente a Anvisa para análise e aprovação ou envio a Autoridade Russa. Nesse caso a declaração da Autoridade Russa de que verificou e aprovou também seria aceita como condicionante para a autorização de importação excepcional.

- **Para o Instituto Gamaleya - Controle de Qualidade:**

1. Validação de métodos analíticos de alguns testes: RCA, PCR para identidade dos adenovírus e Elisa pra imunogenicidade em camundongos - Os testes utilizados possuem deficiências na validação. Para estes itens o Fundo Russo não apresentou o plano de ação ou qualquer evidência de execução. A empresa precisa concluir e complementar os relatórios de validação, de forma a demonstrar que os métodos analíticos utilizados no controle de qualidade da Vacina possuem resultados confiáveis e com limites adequados às especificações utilizadas. Para o pedido de importação excepcional controlado seria aceitável para área técnica que esse relatório de validação da metodologia analítica seja apresentado conjuntamente com documentação a ser enviada ao INCQS, conforme proposta do Consórcio do Nordeste de análise laboratorial.

A Gerência Geral de Monitoramento de Produtos sujeitos à Vigilância Sanitária-GGMON se manifestou nesse processo por meio do **DESPACHO Nº 92/2021/SEI/GFARM/GGMON/DIRE5/ANVISA**, fazendo as seguintes considerações sobre os aspectos de farmacovigilância e de monitoramento que poderiam ser utilizados para o acompanhamento do uso da vacina no Brasil:

1. Proibição do uso off label: a vacinação deverá se dar integralmente quanto ao disposto na bula da vacina: crianças, gestantes e outros grupos contraindicados ou não indicados em bula não deverão ser vacinados com a Sputnik V;
2. Bula e orientações de uso, transporte e condições de armazenamento disponibilizadas em idioma português aos profissionais;
3. Adoção de monitorização intensiva: todos os vacinados deverão ser acompanhados por no mínimo 1 ano, para verificação de desfechos de segurança e efetividade, tais como eventos adversos pós-vacinais, infecção pelo Sars-Cov-2 (incluindo análise de variante do coronavírus), internação por Covid-19, óbito por Covid-19 após a primeira e segunda doses. Deverão ser adotados mecanismos pela coordenação de imunizações, e por instituição independente com reconhecido saber, para rastreabilidade de vacinados e das vacinas aplicadas, incluindo o lote da vacina que foi aplicada em cada um deles, da primeira e da segunda dose, bem como avaliação e reporte dos resultados;

4. Notificação de eventos adversos: os eventos adversos graves devem ser comunicados à Anvisa em até 72 horas por meio do sistema VigiMed. Os demais eventos adversos e as queixas técnicas devem ser notificados em até 5 (cinco) dias de seu conhecimento. As queixas técnicas devem ser notificadas pelo sistema Notivisa;
5. Emissão de relatório de avaliação benefício-risco da vacina: o importador deverá encaminhar à Anvisa, mensalmente, relatório de avaliação benefício-risco da vacina, contendo resultados de segurança e efetividade (desfechos supramencionados) de cada lote importado, detalhando, segundo as boas práticas de farmacovigilância;
6. Monitorização de alertas sanitários internacionais: caberá ao importador acompanhar diariamente alertas internacionais de segurança da vacina Sputnik V emitidos pelos países que estão utilizando a vacina;
7. Comunicação de alertas de segurança: a Anvisa deverá ser comunicada imediatamente de alertas de segurança emitidos por outras autorizadas sanitárias internacionais.

Neste momento, trago as questões relativas à vacina **Covaxin**, a qual possui autorização de uso emergencial emitida pela Autoridade Sanitária Indiana (*Central Drugs Standard Control Organization - CDSCO*), cumprindo com o requisito de ter sido autorizada por, no mínimo, em uma das autoridades sanitárias internacionais dispostas na Lei 14.124/2021 e no § 1º do art.10 da RDC 476/2021, e de ter sido autorizada à distribuição em seus respectivos países.

O certificado da autorização de uso emergencial da vacina Covaxin emitido pela Autoridade Sanitária da Índia (CDSCO) foi apresentado à Anvisa, na data de 24/05/2021, como um novo processo de pedido de importação peticionado pelo Ministério da Saúde.

A petição de autorização de importação da vacina Covaxin (BBV152C) informa que a autorização estrangeira de uso emergencial da vacina foi concedida de acordo com os requisitos da Autoridade Sanitária Indiana, abordando parâmetros da qualidade, segurança e eficácia.

Ainda, importante destacar que a vacina Covaxin está aprovada para uso em 9 (nove) países. Também, no âmbito da OMS, a vacina está em processo de avaliação pelo Programa de Pré-Qualificação, que verifica condições de qualidade, segurança e eficácia para posterior distribuição no âmbito do *Covax Facility*. O processo foi submetido dia 19 de abril de 2021.

Em relação às manifestações das áreas técnicas da Anvisa acerca da vacina Covaxin, trago a seguir as considerações da **Gerência de Avaliação de Produtos Biológicos (GPBIO)**, que se manifestou a respeito do pedido de importação da vacina por meio da **Nota Técnica Nº 62 e 67/2021/SEI/GPBIO/GGMED/DIRE2/ANVISA**, inserida no processo SEI 25351.915151/2021-48, respondendo a perguntas específicas enviadas pela Quinta Diretoria, por meio do **DESPACHO Nº 1002/2021/SEI/DIRE5/ANVISA**.

Destaco aqui alguns pontos de incertezas, bem como recomendações de condicionantes, pontuados pela GPBIO para a importação da vacina COVAXIN:

1. Não há estudo de fase 3 concluído para a vacina Covaxin. Foram apresentados à Anvisa, nos dois processos de solicitação de importação excepcional pelo Ministério da Saúde, relatórios interinos de estudo de fase 3 conduzido na Índia, referentes a duas análises interinas, que ainda não permitem a conclusão de forma definitiva sobre a eficácia e segurança da vacina. Há estudos clínicos de fase 1 e 2 concluídos, cujos resultados foram publicados;
2. Segundo consta na autorização emitida pela autoridade indiana, esta foi concedida com base nos dados interinos de segurança e eficácia do estudo de fase 3 com a vacina Covaxin.
3. Houve solicitação de realização de ensaio clínico a ser realizado no Brasil pela empresa Precisa Comercialização de Medicamento LTDA. Trata-se de um estudo clínico Fase 3, denominado “Estudo orientado por eventos, de fase 3, randomizado, duplo-cego,

controlado por placebo, multicêntrico, para avaliar a eficácia, segurança, imunogenicidade e consistência entre lotes de BBV152, uma vacina de vírion inteiro inativado contra SARS-CoV-2, em adultos ≥ 18 anos de idade". A solicitação foi anuída, conforme publicação no DOU nº, 89-A, RE nº 1.938, de 13/05/2021. Porém, para inicialização do estudo, foi emitido um Termo de Compromisso. As respostas às condicionantes, para inicialização do ensaio clínico, contidas no Termo de Compromisso, ainda não foram totalmente respondidas pela empresa. O estudo clínico, que será realizado no Brasil, é uma continuidade do estudo da Índia.

4. Na documentação enviada no pedido de importação não constam dados de estabilidade e condições de transporte da vacina. Na carta de aprovação pela autoridade indiana consta que o prazo de validade da vacina é de 6 meses a 2-8°C. Entretanto, a análise do protocolo de estudo clínico da vacina, a empresa apresentou dados de estudo de estabilidade de longa duração (2-8°C) até o 3º mês, dados de estabilidade acelerada (25±2°C) até o 3º mês e dados de estabilidade de estresse (37±0,2°C) de até 30 dias (estudos concluídos). Todos os resultados apresentados estavam satisfatórios. Porém, não está previsto no protocolo de estabilidade, nem na especificação do produto, a realização de testes específicos para avaliação da sua potência. Segundo a empresa, estes testes estão em processo de desenvolvimento e validação e a previsão de conclusão é dia 30/05/2021. Há que se ressaltar que estes testes são fundamentais para garantir que o produto possui a quantidade adequada de antígeno para a indução da resposta imune esperada.
5. Existem alguns artigos científicos publicados sobre a vacina que relatam sobre os resultados dos estudos clínicos de fase 1 e 2, e ainda, um estudo que apresenta resultados *in vitro* que indicam que a COVAXIN apresenta resposta de anticorpos também contra a variante do Reino Unido. Não foram encontrados estudos publicados que apresentem dados clínicos de fase 3 e de qualidade da vacina Covaxin.
6. Na documentação apresentada, não há descrição sobre restrições de uso, advertências, precauções e contraindicações aprovadas para o uso da vacina pela Autoridade Sanitária da Índia. Porém, de acordo com a documentação apresentada, as contraindicações da vacina Covaxin, conforme aprovação para uso emergencial no México são as seguintes: "hipersensibilidade a qualquer dos componentes da fórmula, gravidez, uso por lactantes, menores de 18 anos, mulheres em idade fértil que desejam engravidar nos próximos meses, ter recebido outra vacina contra COVID-19, febre, HIV, hepatite B ou C, antecedentes de qualquer vacinação nas 4 semanas anteriores à potencial data de vacinação, ter recebido imunoglobulinas ou hemoderivados há 3 meses antes da potencial vacinação, tratamentos com imunossuppressores, citotóxicos, quimioterapia ou radiação há 36 meses antes da potencial vacinação, terapias com biológicos incluindo anticorpos anticitocinas e outros anticorpos, enfermidades graves ou não controladas (cardiovascular, respiratória, gastrointestinal, neurológica, insuficiência hepática, insuficiência renal, patologias endócrinas), antecedentes de anafilaxia (segunda dose da vacina)."
7. Após a deliberação sobre o pedido de importação anterior e a realização de reuniões com a empresa Precisa, percebe-se que houve um esforço da empresa e do fabricante para a adequação dos dados técnicos de qualidade para uma eventual submissão de pedido de autorização de uso emergencial da vacina. Para o presente pedido de importação, diante da ausência do relatório técnico da autoridade indiana, a empresa percorreu os aspectos de qualidade, segurança e eficácia da vacina, submetendo novos documentos por meio do processo de submissão contínua, visando o registro do produto.
8. A GPBIO considera que no momento não é possível concluir sobre o perfil de qualidade, eficácia e segurança da vacina Covaxin e que medidas de controle adicional não reverteriam esse cenário. A ausência de dados que permitam a avaliação de qualidade, eficácia e segurança pela Anvisa, incluindo dados clínicos do estudo fase 3, não permitem que medidas de controle adicional possam mitigar as limitações decorrentes da ausência dos dados. Estudos que poderiam ser realizados após o início do uso da vacina na

população brasileira não irão permitir que o perfil de eficácia e segurança da vacina seja conhecido pela Anvisa e informado à população que irá receber a vacina em um tempo hábil.

9. Considerando se tratar de uma vacina nova, que usa um adjuvante inédito para vacinas, em caso de autorização da importação e posterior uso, é importante que o Ministério da Saúde adote monitoramento ativo de eventos adversos de interesse especial, como a possibilidade de surgimento de doenças auto-imunes.
10. Apesar de não ser possível o estabelecimento de um perfil risco-benefício da vacina, nesse momento, a GPBIO considerou que, em caso de uma decisão favorável por parte da Diretoria Colegiada da Anvisa sobre a importação ora solicitada, sugeriu que sejam consideradas as seguintes condicionantes:
 - apresentação prévia dos relatórios de validação das metodologias analíticas pendentes;
 - apresentação periódica dos dados de estabilidade da vacina na medida em que forem sendo obtidos;
 - apresentação do relatório completo do estudo de fase 3 assim que disponível;
 - monitoramento ativo para eventos adversos de interesse especial, principalmente aqueles com potencial de serem induzidos pelo uso do novo adjuvante, como reações autoimunes;
 - utilização de todo o conteúdo do frasco imediatamente após aberto, devido à ausência de estudos de estabilidade em uso;
 - adoção de mesmas restrições em bula, conforme determinado pela autoridade mexicana: “Hipersensibilidade a qualquer dos componentes da fórmula, gravidez, uso por lactantes, menores de 18 anos, mulheres em idade fértil que desejam engravidar nos próximos meses, ter recebido outra vacina contra COVID-19, febre, HIV, hepatite B ou C, antecedentes de qualquer vacinação nas 4 semanas anteriores à potencial data de vacinação, ter recebido imunoglobulinas ou hemoderivados há 3 meses antes da potencial vacinação, tratamentos com imunossupressores, citotóxicos, quimioterapia ou radiação há 36 meses antes da potencial vacinação, terapias com biológicos incluindo anticorpos anticitocinas e outros anticorpos, enfermidades graves ou não controladas (cardiovascular, respiratória, gastrointestinal, neurológica, insuficiência hepática, insuficiência renal, patologias endócrinas), antecedentes de anafilaxia (segunda dose da vacina).”

A **Gerência Geral de Inspeção e Fiscalização Sanitária-GGFIS** também se manifestou nesse processo, por meio da **Nota Técnica nº 85/2021/SEI/COINS/GIMED/GGFIS/DIRE4/ANVISA**, no que tange a adequação das Boas Práticas de Fabricação da empresa, emitindo a seguinte conclusão:

“Concluimos que a Bharat Biotech cumpriu com todos os itens pendentes relacionados às Boas Práticas de Fabricação que ensejaram a negativa do pedido de importação excepcional anterior, permitindo que esta GGFIS sugira a autorização da importação excepcional. Adicionalmente, a Bharat Biotech apresentou plano de ação adequado e cumpriu com todas as pendências relacionadas ao pedido de certificação de Boas Práticas de Fabricação.”

A **Gerência Geral de Monitoramento de Produtos sujeitos à Vigilância Sanitária-GGMON** se manifestou nesse processo por meio do **DESPACHO Nº 310/2021/SEI/GGMON/DIRE5/ANVISA**, fazendo as seguintes considerações:

1. As informações sobre reações adversas com a vacina Covaxin foram descritas em bula aprovada pela autoridade sanitária indiana. Não há, nesta bula, reações adversas que destoem do perfil das demais vacinas. Entretanto, não foram obtidos dados de pós-mercado para analisar resultados de segurança após uso na vida real.

2. O momento epidemiológico nacional reforça a necessidade do estabelecimento de estratégias robustas para promover rastreio de casos assintomáticos pela testagem, engajamento da população quanto às medidas não farmacológicas e a disponibilidade de vacinas para a imunização em massa da população brasileira, a fim de reduzir o impacto da doença sobre a saúde coletiva, sobretudo em relação às populações mais vulneráveis.
3. Apesar da escassez de dados relacionados ao pós-uso em outros países e da ausência de registros de eventos adversos na base internacional, é importante mencionar que a vacina utiliza uma plataforma clássica para produzir imunidade contra a COVID-19, utilizando vírus inativado para provocar o sistema imunológico do vacinado para a produção de anticorpos e células T contra o Sars-Cov-2. Tal plataforma tende a ser mais segura.
4. Esse conjunto de fatos e informações pode contribuir para a tomada de decisão da Diretoria Colegiada da Anvisa quanto aos benefícios e riscos e, se autorizada, a área recomenda que sejam adotados integralmente os seguintes mecanismos de monitoramento e prevenção de eventos adversos pós-vacinais por parte do Ministério da Saúde, abaixo relacionados:
 - o a vacinação deverá se dar integralmente, quanto ao disposto na bula da vacina;
 - o bula e orientações de uso, transporte e condições de armazenamento disponibilizadas em idioma português aos profissionais de saúde;
 - o adoção de monitorização intensiva
 - o notificação de eventos adversos: os eventos adversos graves devem ser comunicados à Anvisa em até 72 horas por meio do sistema VigiMed. Os demais eventos adversos e as queixas técnicas devem ser notificados em até 5 (cinco) dias de seu conhecimento. As queixas técnicas devem ser notificadas pelo sistema Notivisa;
 - o emissão de relatório de avaliação benefício-risco da vacina: o importador deverá encaminhar à Anvisa, mensalmente, relatório de avaliação benefício-risco da vacina, contendo resultados de segurança e efetividade (desfechos supramencionados) de cada lote importado, detalhando, segundo as boas práticas de farmacovigilância;
 - o monitorização de alertas sanitários internacionais: caberá ao importador acompanhar diariamente alertas internacionais de segurança da vacina Covaxin emitidos pelos países que estão utilizando a vacina;
 - o comunicação de alertas de segurança: a Anvisa deverá ser comunicada imediatamente de alertas de segurança emitidos por outras autorizadas sanitárias internacionais;
 - o compartilhamento imediato do mapa de distribuição dos lotes e respectivos resultados de controle de qualidade com as áreas ligadas ao pós-mercado, a fim de agilizar as medidas de suspensão do uso frente a eventuais riscos identificados.

A **Gerência de Laboratórios de Saúde Pública - GELAS** também se manifestou nesse processo por meio do **Despacho Nº 157/2021/SEI/GELAS/DIRE4/ANVISA**, fazendo as seguintes considerações:

1. No caso de a importação em caráter excepcional da vacina Covaxin ser aprovada, os lotes importados devem ser liberados pelo INCQS para o uso no Brasil, conforme determinado nas RDCs nº 73/2008 e nº 476/2021.

2. A empresa Precisa Medicamentos apresentou informações sobre a documentação que atende ao exigido para a análise documental pelo INCQS, referente ao PROTOCOLO RESUMIDO DE PRODUÇÃO E CONTROLE, de forma a adiantar a análise, para que, no momento oportuno, essa etapa de análise para a liberação dos lotes da vacina seja superada sem dificuldades.
3. A empresa tem ainda pendente a apresentação junto ao INCQS do documento sobre a metodologia para a determinação da **Potência** ou **Conteúdo antigênico** da vacina. A empresa Precisa informou que está encerrando a validação dos métodos de potência e antígeno, e enviará o retorno a todos os questionamentos do INCQS.

A **Assessoria Internacional da Anvisa (AINTE)** também se manifestou nesse processo, através do **Despacho Nº 101/2021/SEI/AINTE/GADIP/ANVISA**, não tendo recomendações adicionais.

A **Gerência Geral de Portos, Aeroportos, Fronteiras e Recintos Alfandegados (GGPAF)** se manifestou nesse processo emitindo a seguinte recomendação: “Para que se reduza o tempo de permanência das vacinas na área alfandegada é recomendável que o processo de importação seja peticionado com antecedência à chegada da carga no Brasil, conforme disposto no art. 4º da Resolução RDC nº 476/2021. Para o peticionamento deverá ser utilizado o código de assunto 9611 - Fiscalização Sanitária para o Ministério da Saúde ou entidades vinculadas ao SUS, de mercadorias sob vigilância sanitária, destinado a programa de saúde pública.”

Em resumo quanto às duas vacinas, destaco que a Anvisa não está questionando a habilidade e integridade dos cientistas e das instituições científicas russas e indianas que estiveram envolvidas no desenvolvimento clínico das vacinas Sputnik V e Covaxin e nem os países que decidiram pela sua autorização ampla e irrestrita. Afinal, cabe lembrar que, enquanto a pandemia se espalhava como um incêndio pelo mundo, a Índia foi um dos países que mais fabricaram e exportaram vacinas para o mundo inteiro, tendo hoje 4 vacinas aprovadas para uso na população indiana e 10 vacinas em estudo clínico sendo conduzido na Índia.

Lembro, também, que a Rússia foi a primeira nação a autorizar uma vacina para a COVID-19, com o Kremlin saudando a aprovação da Sputnik V em agosto de 2020, o que ressalta o potencial científico daquele país. Inicialmente, a Rússia não divulgou o conjunto de dados completos dos testes para avaliação pública e por pares, algo que é uma prática comum. Em fevereiro, seis meses após o anúncio inicial, o primeiro estudo revisado por pares da Sputnik V, envolvendo cerca de 20.000 pessoas na Rússia, apareceu no jornal médico britânico The Lancet. O estudo encontrou uma [taxa de eficácia em torno de 91 por cento](#), que é comparável a outras vacinas.

Portanto, diante da necessidade de ampliação do número de vacinas no Brasil frente ao recrudescimento da pandemia no país, e em face das lacunas de informação que ainda persistem, é imprescindível que os entes requerentes da Autorização Excepcional de Importação das vacinas Sputnik V e Covaxin se comprometam no compartilhamento de responsabilidades, em específico nos seguintes aspectos:

1. responsabilizar-se pela qualidade, eficácia e segurança da vacina a ser importada;
2. assegurar e monitorar as condições da cadeia de transporte da vacina;
3. assegurar que a vacina importada esteja com o prazo de validade vigente;
4. estabelecer mecanismos para garantir condições gerais e manutenção da qualidade da vacina importada e o seu adequado armazenamento;
5. assegurar o monitoramento contínuo da temperatura de conservação e transporte, durante o trânsito internacional, desde o momento do embarque até a chegada ao local de armazenamento do importador e notificar à Anvisa, imediatamente, caso tenha ocorrido excursão de temperatura que possa comprometer a qualidade do produto;
6. responsabilizar-se pela avaliação das excursões de temperatura que venham a ocorrer durante o transporte dos produtos importados;

7. prestar orientações aos serviços de saúde sobre uso e cuidados de conservação dos produtos importados, assim como aos pacientes sobre como notificar as queixas técnicas e eventos adversos a eles relacionados;
8. criar mecanismos para a realização do monitoramento pós-distribuição e pós-uso da vacina importada, para que os casos de queixas técnicas e eventos adversos identificados sejam informados à Anvisa, por meio dos sistemas de informação adotados;
9. responsabilizar-se pelo recolhimento do produto importado quando determinado pela Anvisa ou quando houver indícios suficientes ou comprovação de desvio de qualidade, que possa representar risco à saúde;
10. informar aos pacientes de que a vacina para COVID-19 não possui registro e nem autorização temporária para uso emergencial, em caráter experimental, concedido pela ANVISA e que o referido produto possui apenas autorização em agência regulatória sanitária estrangeira;
11. apresentar a documentação requerida ao Instituto Nacional de Controle de Qualidade em Saúde-INCQS, nos termos da RDC nº 73, de 21 de outubro de 2008; e
12. responsabilizar-se por manter os registros da execução de todas as obrigações previstas na RDC nº 476/2021 e reforçadas neste Voto. Tais registros deverão ser apresentados à Anvisa sempre que solicitados.

No sentido de compartilhamento das responsabilidades entre os Estados solicitantes da importação, é que os governadores do Piauí e Bahia, protocolaram na data de 25/05/2021, junto aos processos de solicitação de importação da vacina Sputnik V o Ofício CIDSNE/PRESID nº 025/2021, propondo adotar, em caráter de excepcionalidade, as seguintes medidas de contingências:

“a) Assinatura de termo de compromisso onde sejam definidas tais responsabilidades.

b) Realização de um estudo de efetividade, a partir da importação e aplicação dos primeiros lotes de vacina, utilizando-se de um protocolo a ser desenhado de forma acordada com a Anvisa e executado segundo as normas de Boas Práticas Clínicas, por centros de pesquisa habilitados, incluindo aqueles ligados às Universidades presentes nos Estados importadores.

c) Implementação de um Programa de Monitoramento de Eventos Adversos (farmacovigilância) sob a responsabilidade conjunta das autoridades estaduais de vigilância, voltado ao permanente registro e investigação de eventos adversos relacionados com a utilização da vacina e a devida comunicação à Anvisa.

d) Submissão de todos os lotes da vacina aos devidos testes de controle de qualidade em laboratórios credenciados e aceitos pela Anvisa, incluindo o Instituto Nacional de Controle de Qualidade em Saúde da Fundação Oswaldo Cruz – INCQS/FIOCRUZ.” A manifestação vinda do Consórcio Nordeste foi avaliada e considerada como um importante movimento no sentido do monitoramento, controle e responsabilização sobre o uso da vacina.

Recentemente foi publicado um estudo de coorte, realizado pela Universidade da Córdoba na Argentina, sobre evolução das respostas dos anticorpos neutralizantes frente à variante P1 (gama). Os resultados mostram uma boa resposta na produção de anticorpos IgG contra o SARS-CoV-2 na coorte de 285 pessoas imunizadas com a vacina Sputnik V.

Segundo o documento, a avaliação da eficácia da vacina contra a COVID-19, publicado em 17 de março de 2021 pela Organização Mundial da Saúde, as avaliações pós-introdução das vacinas têm muitas das questões adicionais sobre o seu desempenho. Quando uma vacina é usada fora das populações dos ensaios clínicos, seus efeitos podem ser diferentes em países específicos ou subpopulações. A eficácia da vacina pode ser diferente contra vários desfechos de doenças, contra a infecção e infecciosidade, e contra cepas de variantes de vírus emergentes. Além disso, importantes questões programáticas precisarão ser abordadas, como capacidade da cadeia e entrega fora do cronograma e a aplicação incompleta de doses e seus impactos frente às diferentes tecnologias das vacinas. Assim, no contexto mundial da aprovação das vacinas contra a COVID-19 e das variantes do Sars-

CoV-2, os estudos de efetividade e de pós-autorização se tornam essenciais para a confirmação se as vacinas são eficazes contra novas variantes e qual a duração da proteção das vacinas a longo prazo.

Essa orientação da OMS para a realização de avaliações de eficácia para vacinas contra a COVID-19 segue, em muitos aspectos, como avaliar eficácia em estudos observacionais, considerando as várias características distintas da epidemiologia da COVID-19. A decisão de realizar avaliações de eficácia pós autorização de uso deve ser baseada na necessidade específica do país para orientar a política de vacinas, sobre a capacidade de conduzir avaliações rigorosas de que irão minimizar enviesamentos e otimizar a probabilidade de resultados precisos.

Para realizar uma avaliação de eficácia/efetividade de alta qualidade é preciso ter justificativa clara de saúde pública para conduzir os estudos. As avaliações de eficácia ou estudo de efetividade requerem planejamento significativo, conhecimento técnico, recursos e tempo. Portanto, os Estados devem ter ciência das diretrizes técnicas para condução do estudo proposto por meio do ofício enviado pelo Consórcio Nordeste.

Ademais, se essa Diretoria Colegiada decidir por aprovar a importação destas vacinas, devem ser estabelecidos condicionantes para a liberação para uso dos lotes das vacinas Sputnik V e Covaxin, de maneira a mitigar os riscos decorrentes das incertezas ainda persistentes.

SPUTNIK V:

Para mitigar os riscos relativos à Qualidade da vacina Sputnik V:

Todos os lotes da vacina a serem destinados ao Brasil devem:

1. ser provenientes apenas das plantas produtivas inspecionadas pela Anvisa: *Generium e Pharmstandard UfaVita*;
2. vir acompanhados dos certificados de análise da etapa de concentrado da vacina e do produto acabado, demonstrando a ausência de RCA;
3. vir acompanhados dos Laudos de esterilidade microbiológica;

Previamente à importação, o requerente deverá enviar aos INCQS os materiais, insumos, amostras, dados e informações que sejam necessários à realização de todos os ensaios de controle de qualidade e segurança: i) os materiais de referência; ii) os insumos específicos para os ensaios; iii) os procedimentos operacionais padrão; iv) os Protocolos Resumidos de Produção e Controle de qualidade (PRPC) de cada lote da vacina a ser importado; v) estudos de estabilidade da vacina; vi) amostras; dentre outros requisitos solicitados pelo INCQS;

Todos os lotes das vacinas importados somente poderão ser distribuídos e destinados ao uso após análise laboratorial e liberação pelo INCQS;

Importante sinalizar que os condicionantes necessários à viabilização da atuação do Instituto Nacional de Controle de Qualidade da Fundação Oswaldo Cruz (INCQS/FIOCRUZ) nos processos de controle prévios à liberação dos lotes eventualmente importados foram estabelecidos em reunião realizada em 26 de maio de 2021 entre aquele Instituto e a Anvisa (Segunda Diretoria, Quarta Diretoria, Quinta Diretoria e Gerência de Laboratórios de Saúde Pública).

Para mitigar os riscos quanto à Segurança e Eficácia da vacina Sputnik V:

1. A vacina Sputnik V poderá ser administrada em indivíduos adultos < 18 anos e > 60 anos, idosos, gestantes, puérperas, lactantes e indivíduos com comorbidades;
2. O requerente deverá considerar no plano de imunização as ações necessárias para evitar os erros programáticos de trocas entre os dois componentes da vacina, devendo haver monitoramento e ações contínuas para minimizar o risco e os danos. Destacadamente, quanto à possibilidade de erro por aplicação duplicada do componente I em vez da combinação do componente I na primeira dose e do componente II na segunda dose;
3. O requerente deverá adotar ações e um plano de mitigação de risco específico considerando as diferenças de informações e formatos entre as embalagens, rótulos e bulas

originais em comparação com as diretrizes regulatórias nacionais;

4. O requerente deverá disponibilizar às unidades de saúde folhetos informativos com informações de rótulos e bulas, que sejam importantes para o uso correto do produto, no idioma português;
5. Todos os lotes da vacina fornecidos devem atender às condições aprovadas pela autoridade sanitária internacional;
6. Todos os vacinados deverão ser acompanhados por, no mínimo, 1 ano, para verificação de desfechos de segurança e efetividade, tais como eventos adversos pós-vacinais, infecção pelo Sars-Cov-2 (incluindo análise de variante do coronavírus), internação por COVID-19, óbito por COVID-19 após a primeira e segunda doses. Deverão ser adotados mecanismos pela coordenação de imunizações, e por instituição independente com reconhecido saber, para rastreabilidade de vacinados e das vacinas aplicadas, incluindo o lote da vacina que foi aplicada em cada um deles, da primeira e da segunda dose, bem como avaliação e reporte dos resultados;
7. Deverão ser adotados mecanismos pela coordenação de imunizações, e por instituição independente com reconhecido saber, para rastreabilidade dos indivíduos vacinados e das vacinas aplicadas, incluindo o lote da vacina que foi aplicada em cada um deles, da primeira e da segunda dose, bem como avaliação e reporte dos resultados;
8. Os eventos adversos graves devem ser comunicados à Anvisa em até 72 horas por meio do sistema VigiMed. Os demais eventos adversos e as queixas técnicas devem ser notificados em até 5 (cinco) dias de seu conhecimento. As queixas técnicas devem ser notificadas pelo sistema Notivisa;
9. O requerente deverá encaminhar à Anvisa, mensalmente, relatório de avaliação benefício-risco da vacina, contendo resultados de segurança e efetividade de cada lote importado, detalhado, segundo as boas práticas de farmacovigilância;
10. O requerente deverá acompanhar diariamente alertas internacionais de segurança da vacina Sputnik V emitidos pelos países que estão utilizando a vacina e comunicar imediatamente à Anvisa em caso de alertas de segurança emitidos por outras autoridades sanitárias internacionais;
11. O requerente deverá compartilhar o mapa de distribuição dos lotes e respectivos resultados de controle de qualidade com as áreas da Anvisa ligadas ao pós-mercado, a fim de agilizar as medidas de suspensão do uso frente a eventuais riscos identificados;
12. A vacina deverá ser distribuída e utilizada exclusivamente em unidades de vacinação vinculados aos Centros de Referência de Imunobiológicos Especiais (CRIEs);
13. As seguintes contraindicações deverão ser consideradas na imunização: hipersensibilidade a qualquer dos componentes da fórmula, gravidez, uso por lactantes, menores de 18 anos, mulheres em idade fértil que desejam engravidar nos próximos meses, ter recebido outra vacina contra COVID-19, febre, HIV, hepatite B ou C, antecedentes de qualquer vacinação nas 4 semanas anteriores à potencial data de vacinação, ter recebido imunoglobulinas ou hemoderivados há 3 meses antes da potencial vacinação, tratamentos com imunossuppressores, citotóxicos, quimioterapia ou radiação há 36 meses antes da potencial vacinação, terapias com biológicos incluindo anticorpos anticitocinas e outros anticorpos, enfermidades graves ou não controladas (cardiovascular, respiratória, gastrointestinal, neurológica, insuficiência hepática, insuficiência renal, patologias endócrinas) e antecedentes de anafilaxia (segunda dose da vacina).

Caso seja aprovada a importação da vacina Sputnik V pela Diretoria Colegiada, os condicionantes previstas devem constar no Termo de Compromisso, a ser assinado e estabelecido entre a Anvisa e os Estados solicitantes da importação.

COVAXIN:

Quanto à mitigação de riscos relativos à Qualidade, Segurança e Eficácia da vacina Covaxin:

1. Todos os lotes da vacina Covaxin a serem destinados ao Brasil devem ter sido fabricados após as adequações de Boas Práticas de Fabricação (BPF) implementadas pelo fabricante Bharat Biotech, conforme relatório CAPA apresentado à Anvisa;
2. Todos os lotes a serem destinados ao Brasil devem vir acompanhados dos certificados de análise atestando a realização de teste de potência da vacina;
3. Todos os lotes a serem destinados ao Brasil devem vir acompanhados dos Laudos de esterilidade microbiológica;
4. A vacina deverá ser utilizada apenas na imunização de indivíduos adultos ≥ 18 anos e < 60 anos;
5. A vacina não deverá ser utilizada em gestantes, puérperas, lactantes e indivíduos com comorbidades;
6. Os lotes das vacinas importados somente poderão ser destinados ao uso após análise laboratorial e liberação pelo INCQS;
7. O importador deverá registrar a execução de todas as obrigações previstas na RDC nº 476/2021 e reforçadas neste Voto. Tais registros deverão ser apresentados à Anvisa sempre que solicitado;
8. O importador deverá adotar ações de mitigação de risco considerando as diferenças de informações e formatos entre as embalagens, rótulos e bulas originais em comparação com as diretrizes regulatórias nacionais;
9. O importador deverá disponibilizar às unidades de saúde as informações de rótulos e bulas, que sejam importantes para o uso correto do produto, no idioma português;
10. Todos os lotes da vacina a serem fornecidos devem atender às condições aprovadas pela autoridade sanitária internacional;
11. Os eventos adversos graves devem ser comunicados à Anvisa em até 72 horas por meio do sistema VigiMed. Os demais eventos adversos e as queixas técnicas devem ser notificados em até 5 (cinco) dias de seu conhecimento. As queixas técnicas devem ser notificadas pelo sistema Notivisa;
12. O importador deverá encaminhar à Anvisa, mensalmente, relatório de avaliação benefício-risco da vacina, contendo resultados provenientes do monitoramento ativo do uso da vacina, com conclusão sobre segurança e efetividade de cada lote importado, detalhado, segundo as boas práticas de farmacovigilância;
13. O importador deverá acompanhar diariamente alertas internacionais de segurança da vacina Covaxin emitidos pelos países que estão utilizando a vacina e comunicar imediatamente à Anvisa em caso de alertas de segurança emitidos por outras autoridades sanitárias internacionais;
14. O importador deverá compartilhar o mapa de distribuição dos lotes e respectivos resultados de controle de qualidade com as áreas da Anvisa ligadas ao pós-mercado, a fim de agilizar as medidas de suspensão do uso frente a eventuais riscos identificados;
15. O importador deverá adotar monitorização intensiva;
16. O importador deverá apresentar periodicamente à Anvisa os dados de estabilidade da vacina na medida em que forem sendo obtidos;
17. O importador deverá apresentar à Anvisa o relatório completo do estudo de fase 3 assim que disponível;
18. O importador deverá monitorar ativamente os eventos adversos de interesse especial, principalmente aqueles com potencial de serem induzidos pelo uso do novo adjuvante, como reações autoimunes;
19. A vacina só poderá ser utilizada no Brasil após entrega e avaliação pela Anvisa dos dados referentes a dois meses de acompanhamento de segurança do estudo clínico de fase 3;

20. A vacina deverá ser distribuída apenas a centros de vacinação vinculados aos Centros de Referência de Imunobiológicos Especiais (CRIEs);
21. As seguintes contraindicações deverão ser consideradas na imunização: hipersensibilidade a qualquer dos componentes da fórmula, gravidez, uso por lactantes, menores de 18 anos, mulheres em idade fértil que desejam engravidar nos próximos meses, ter recebido outra vacina contra COVID-19, febre, HIV, hepatite B ou C, antecedentes de qualquer vacinação nas 4 semanas anteriores à potencial data de vacinação, ter recebido imunoglobulinas ou hemoderivados há 3 meses antes da potencial vacinação, tratamentos com imunossuppressores, citotóxicos, quimioterapia ou radiação há 36 meses antes da potencial vacinação, terapias com biológicos incluindo anticorpos anticitocinas e outros anticorpos, enfermidades graves ou não controladas (cardiovascular, respiratória, gastrointestinal, neurológica, insuficiência hepática, insuficiência renal, patologias endócrinas), antecedentes de anafilaxia (segunda dose da vacina).

Ainda, recomendo que o deferimento da Licença de Importação (LI) da vacina Covaxin fique condicionado à avaliação pela Anvisa do relatório de validação do ensaio de quantificação de antígeno (proteína S) para o Insumo Farmacêutico Ativo da vacina e determinação da potência (imunogenicidade em camundongos) para a vacina Covaxin (produto terminado).

Destaco também, que para os presentes processos de importação, se forem autorizados por força da Lei nº 14.124/2021, os aspectos de qualidade, segurança e eficácia das vacinas Sputnik V e Covaxin seriam aqueles atestados por meio do registro na Autoridade Russa e da autorização de uso emergencial concedida pela Autoridade Sanitária da Índia, respectivamente. Entretanto, não foram adotados os aspectos regulatórios ordinários aplicáveis pelas áreas técnicas desta Agência que asseguram a qualidade, segurança e eficácia das vacinas para autorização de registro ou uso emergencial no Brasil.

No contexto da legislação vigente no país, pontuo o difícil desafio que a Anvisa convive na sua atuação. A Agência é reconhecida internacionalmente pela sua excelência técnica na regulação de registro e inspeção de boas práticas de fabricação de medicamentos, adota as melhores práticas nas suas avaliações para atestar a qualidade, eficácia e segurança das vacinas e dos medicamentos. Entretanto, como a atual situação em deliberação, também temos que atuar com as leis que permitem a importação de medicamentos, vacinas e demais produtos sujeitos à vigilância sanitária sem registro ou autorização na Anvisa.

Nesta dicotomia, a Agência não abandona o seu legado, ou seja, a proteção da saúde pública. Assim, no contexto dessas importações em debate, em que pese a Lei nº 14.124/2021, buscamos sempre estabelecer condições para mitigar os riscos do uso de uma vacina contra COVID-19 não aprovada pela Anvisa.

Não podemos desconsiderar que as importações das vacinas contra COVID-19 visam ampliar a vacinação e a superação da pandemia pelo Brasil.

Reforço que o acesso equitativo a vacinas é fundamental para que o mundo possa sair dessa pandemia da COVID-19, por isso, o desenvolvimento e o acesso a diferentes plataformas de vacinas têm demonstrado ser uma estratégia eficaz de imunização.

Vacinas seguras e eficazes são uma ferramenta de mudança de jogo, mas no futuro previsível devemos continuar com todos os cuidados recomendados, como uso de máscaras, higiene das mãos, garantindo uma boa ventilação dentro de casa e evitando aglomerações.

Não são somente as vacinas que irão parar a pandemia, é a vacinação em massa, começando sempre pelos mais vulneráveis.

Cabe destacar que a autorização de importação excepcional com estabelecimento de condicionantes detém amparo jurídico e vem se consolidando como importante instrumento regulatório alinhado às melhores práticas regulatórias internacionais. Nesse sentido, em face de processo regulatório de normatização prévio, a Procuradoria Federal emitiu a NOTA n. 00051/2020/CCONS/PFANVISA/PGF/AGU. Resgato aqui alguns trechos dessa nota que considero importantes serem transcritos:

33. ...*cumpr*e asseverar que o registro tratado no caso em apreço não se trata de "registro precário", e sim de um registro sujeito a determinadas condições dada a finalidade a que se destina o produto objeto de regulação, seria um "**registro condicional**", conforme será demonstrado.

...

35. Há de ser ressaltado, todavia, que os produtos sujeitos ao regime de vigilância sanitária, via de regra, possuem **algum grau de risco intrínseco à sua utilização**. ... Por isso, cabe à Agência, no exercício de sua competência regulatória, estabelecer, a par dos requisitos legais, critérios técnicos consistentes a serem exigidos por ocasião do registro de cada tipo de produto sob seu controle, **em que serão sopesados, a partir de dados científicos, os benefícios do produto versus os seus potenciais danos**.

40. Nesse contexto, a **absoluta aversão ao risco sanitário** conduziria à negativa de registro para medicamentos e produtos que se mostrem promissores para o tratamento de tais enfermidades. É evidente, todavia, que a não disponibilização de um produto [...] pode resultar em considerável agravo à saúde dos pacientes [...] acometidos, sem possibilidade de remissão, ou mesmo em óbito.

41. Por isso, nesses casos excepcionais, revelam-se imprescindíveis adequações no **modelo tradicional** de vigilância sanitária, mediante a instituição de **regras distintas** para os respectivos registros com o consequente e proporcional fortalecimento dos **mecanismos de controle pós-mercado**.

...

42. ...Concedido o registro [condicional], seu detentor se compromete a cumprir obrigações específicas, entre elas a complementar os dados em determinado prazo, período em que há **forte vigilância** sobre os produtos no mercado.

43. Sem dúvida, uma abordagem tradicional da análise risco-benefício para os medicamentos ou produtos em tais situações poderia impedir o acesso dos pacientes [...] a algum tratamento potencialmente promissor, o que corresponderia, em última análise, a **negar-lhes o próprio direito fundamental à saúde, corolário do princípio constitucional da dignidade da pessoa humana**.

46. Dessa feita, o **registro condicional** não desnatura o instituto do registro, mas se trata da sua efetiva adequação ao comando constitucional do princípio da **dignidade da pessoa humana e do direito fundamental à saúde**. (grifo nosso)

Em vista disso, a aprovação condicional e a tomada de decisão orientada pela ponderação Risco/Benefício figuram-se como importantes instrumentos para a devida proteção e promoção da saúde da população, missão inafastável a esta Autarquia.

Repiso que as Vacina Sputnik V e Covaxin **não** possuem Registro Sanitário ou Autorização de Uso Emergencial (AUE) emitidos pela Anvisa, instrumentos pelos quais a Agência manifesta-se quanto aos dados e provas que afixam a Qualidade, Segurança e Eficácia de uma Vacina. Os produtos registrados ou autorizados para uso emergencial podem ser importados e distribuídos em quantidades ilimitadas, por outro lado, os produtos respaldados por Autorização Excepcional de Importação estão restritos a um determinado e limitado quantitativo do produto, ou seja, o importador deverá requerer liberação da Anvisa a cada lote ou conjunto de lotes importados. Nessa direção, temos que a Autorização Excepcional de Importação (AEI) se difere dos demais instrumentos (Registro / AUE) por sua limitada abrangência, o que por consequência reflete-se em limitado ou controlado risco.

Ainda, a Autorização Excepcional de Importação não se subsidia na condução de uma avaliação própria e criteriosa dos dados e provas de Qualidade, Segurança e Eficácia, mas sim, no registro no país de origem, no relatório técnico emitido pelo Ministério da Saúde da Federação da Rússia, e, pelos documentos aportados para o processo de importação da vacina Covaxin, nos termos da Lei nº14.124 de 10 de março de 2021.

O Relatório Técnico de Avaliação emitido pela Federação Russa aborda todos os parâmetros de Qualidade, Segurança e Eficácia preconizados pela OMS, não obstante, o Relatório mostrou-se pouco detalhado, fato que ensejou a imposição de diversos condicionantes. Importa dizer que o registro da avaliação em um Relatório pode não representar com precisão a densidade da avaliação efetuada.

Como previamente dito, como regra geral, o Registro Sanitário ou a Autorização de Uso Emergencial são concedidos quando da avaliação da adequação de determinado produto às Leis e aos dispositivos regulatórios e sanitários relacionados, bem como, à ponderação dos eventuais riscos e benefícios de sua aprovação ou reprovação para saúde pública. Nessa linha, é imperioso ter em mente que os riscos e benefícios de um produto para a saúde pública são inerentes ao país consumidor, podendo diferir por vezes de outros países, uma vez que essa relação considera diversos fatores, incluindo o perfil, a situação e a evolução epidemiológica da patologia a ser enfrentada, no caso, a COVID-19.

Neste dilema, em que pese os ditames normativos, os quais são inalienáveis, reflito como mitigar os riscos, considerando o acesso equitativo global à vacinação e aqueles que estão em maior risco, sendo a imunização a única maneira de minimizar o impacto econômico e principalmente, conter a transmissão, que com sua amplitude pandêmica, trouxe consequências ainda incalculáveis à saúde pública.

Neste contexto, agora com acesso às novas informações sobre as vacinas Sputnik V e Covaxin, tenho que fundamentar a minha decisão nos elementos conhecidos da Anvisa, os quais destaco ainda algumas incertezas relacionadas à qualidade, segurança e eficácia das vacinas em que os referidos documentos não foram capazes de sanar.

Enfatizo aqui, que mesmo em um cenário de aprovação, a Anvisa continuará buscando dados e informações disponíveis pelas autoridades sanitárias internacionais, conforme as diretrizes OMS ou ICH e PIC/S, de forma a mitigar os possíveis riscos *versus* os benefícios do uso das vacinas Sputnik V e Covaxin na população brasileira, e cumprirá com o monitoramento do perfil de queixas técnicas e eventos adversos associados aos produtos importados, adotando ações de controle, monitoramento e fiscalização sanitária pertinentes.

Os requerentes deverão observar os aspectos técnicos contidos neste voto e nos demais, assim como as obrigações e os condicionantes destacados para cada vacina, os quais deverão ser objeto de Termo de Compromisso a ser firmado pelos interessados com a Anvisa. Salienta-se que o descumprimento das disposições contidas na RDC nº 476/2021 constitui infração sanitária, nos termos da Lei n. 6.437, de 20 de agosto de 1977, sem prejuízo das responsabilidades civil, administrativa e penal cabíveis.

A Agência poderá suspender a importação, distribuição e uso das vacinas importadas nos termos da RDC nº 476/2021, a qualquer tempo, além de outras medidas sanitárias que entender cabíveis conforme legislação vigente.

Por fim, considerando o impacto individual e na saúde pública, reitera-se que não nos afastamos em momento algum das diretrizes técnicas quanto às evidências sobre segurança, eficácia e qualidade das vacinas. Ainda que o tema em deliberação seja a importação no âmbito da Lei 14.124/2021, é facultada a essa Agência a proposição de medidas adicionais de mitigação de risco em face das eventuais incertezas identificadas e do quadro epidemiológico da doença, a partir das quais siga ao voto.

3. **Voto**

Diante de todo o exposto **VOTO FAVORALMENTE** ao deferimento **condicional** das autorizações excepcionais e temporárias para importação e distribuição das vacinas Sputnik V e Covaxin no Brasil.



Documento assinado eletronicamente por **Meiruze Sousa Freitas, Diretora**, em 04/06/2021, às 14:04, 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 **1476989** e o código CRC **50597F1B**.

Referência: Processo nº 25351.915824/2021-60

SEI nº 1476989