

VOTO Nº 121/2021/SEI/DIRE3/ANVISA

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

Item 2.5.1 da pauta da Reunião Extraordinária - REExtra 9/2021

Analisa os pedidos de autorização excepcional e temporária para importação e distribuição das vacinas Covaxin e Sputnik V.

Área responsável: Quinta Diretoria (DIRE5)

Relator da matéria: Alex Machado Campos

Relatora deste voto: Cristiane Rose Jourdan Gomes

VOTO

O presente voto tratará do pedido de reapreciação do pleito de autorização de importação excepcional da vacina Sputnik V, requerido pelos estados da Bahia, Maranhão, Sergipe, Ceará, Pernambuco e Piauí, e da solicitação apresentada pelo Ministério da Saúde, alusiva à autorização, em caráter excepcional, para a importação de 20.000.000 (vinte milhões) de doses da vacina Covaxin.

Ambos os pedidos foram apresentados e analisados à luz da Lei nº 14.124, de 2021, e da Resolução da Diretoria Colegiada – RDC nº 476, de 2021.

Como de praxe, as unidades organizacionais desta Anvisa afetas ao tema avaliaram as solicitações apresentadas, e exararam suas manifestações com a diligência e qualidade de sempre, das quais destaco o que se segue.

Capítulo I - Covaxin (Processo SEI nº 25351.915151/2021-48)

Trata-se da solicitação apresentada pelo Ministério da Saúde por meio do OFÍCIO Nº 129/2021/DLOG/SE/MS que requer a autorização, em caráter excepcional, para a importação de 20.000.000 (vinte milhões) de doses da vacina Covaxin, nos termos da Lei nº 14.124, de 2021, e da Resolução da Diretoria Colegiada – RDC nº 476, de 2021.

Cumprido contextualizar que o processo em pauta de autorização excepcional e temporária de importação e distribuição da vacina Covaxin está sob a tutela da Lei 14.124, de

2021.

Importante que se faça uma breve exegese da Lei nº 14.124, de 2021, no que tange à competência da Anvisa. Por que este é o diploma legal que nos orienta no procedimento de importação e distribuição de vacinas.

Dispõe o artigo 16 da referida Lei que “A Anvisa conforme estabelecido em ato regulamentar próprio oferecerá parecer sobre a autorização excepcional e temporária para a importação e a distribuição de vacinas (...)”.

O parágrafo 3º, por sua vez, dispõe que “o relatório técnico da avaliação das vacinas contra a COVID-19, emitido ou publicado pelas autoridades sanitárias internacionais, deverá ser capaz de comprovar que a vacina atende aos padrões de qualidade, de eficácia e de segurança estabelecidos pela OMS ou pelo ICH e pelo PIC/S”.

Diante do cenário da pandemia, a referida Lei tem o propósito de buscar celeridade na aquisição de vacinas e insumos para reforço no combate a pandemia. Tem como pressuposto o relatório emitido ou publicado pela autoridade sanitária internacional que deve ser capaz de comprovar que a vacina atenda os padrões de qualidade, de eficácia e de segurança estabelecidos pelos principais fóruns internacionais.

Considerando a missão desta Anvisa, o “*parecer*” a ser oferecido representa um grande desafio, diante do seu dever de proteger e promover a saúde da população, sempre pautada no conhecimento e na ciência como fonte de ação.

Não obstante o caráter excepcional e temporário e da celeridade e recepção pretendidas, não é razoável que a Anvisa dentro de sua competência legal prescindia ou deixe de aplicar as exigências técnicas quanto a segurança, qualidade e eficácia de vacinas que venham a ser nacionalizadas.

O cerne do nosso objeto é proteger a saúde da população. Não podemos jamais dispensar o rigor técnico necessário para exercer a nossa missão com a responsabilidade que se requer.

Qualquer flexibilização e/ou simplificação procedimental do processo de importação de vacina para atender uma demanda de urgência deve estar obrigatoriamente associada a uma avaliação assegurada da qualidade, segurança e eficácia conforme preconiza a lei.

Uma aprovação de importação de vacina sem a observância técnica necessária e assecuratória promovida pelo Órgão regulador pode acarretar danos irreparáveis.

Trata-se de uma expectativa de imunização contra um vírus que se dissemina e se transmuta em variantes que vem provocando recrudescimentos de ondas reincidentes na pandemia.

A ciência nunca foi tão admirada e valorizada como neste momento. Ela nos conduz à segurança, confiança e credibilidade na busca de uma vacina segura, eficaz e com qualidade.

Fiz esta breve introdução com a intenção de destacar o entendimento que guardo a partir da leitura do diploma legal que rege o objeto do pedido em deliberação na presente data.

Nesta linha, baseio o meu voto em alguns pilares que me guiam nesta decisão. O primeiro deles, a Lei nº 14.124, de 2021, que não prescinde absolutamente da avaliação desta Anvisa quanto a segurança, eficácia e qualidade no processo de importação de vacina.

Em segundo lugar a *ratio essendi* (razão de ser) desta avaliação que é o

cidadão, a vida, a saúde pública.

O terceiro pilar é a ciência, o conhecimento, o saber constantemente municiado pelo quadro técnico altamente qualificado desta Anvisa.

E por fim, temente a Deus como pauto na vida as minhas decisões, a consciência de decidir pelo melhor, pelo mais seguro ao próximo. Com este fim, sempre me pergunto se o produto sob avaliação seria bom, seria confiável para a minha família, que é o que eu desejo para todos.

Como de praxe, as unidades organizacionais desta Anvisa afetas ao tema avaliaram a nova solicitação de importação apresentada pelo Ministério da Saúde, e exararam suas manifestações com a diligência e qualidade de sempre, das quais destaco o que se segue.

A Gerência de Laboratórios de Saúde Pública (GELAS) ressaltou que, caso a importação em caráter excepcional da vacina Covaxin seja aprovada, os lotes importados devem ser liberados pelo Instituto Nacional de Controle de Qualidade em Saúde (INCQS) para o uso no Brasil, conforme determinam as Resoluções de Diretoria Colegiada - RDC nº 73, de 2008 e nº 476, de 2021.

Salientou que a empresa Precisa Medicamentos está ciente desta necessidade e apresentou informações sobre a documentação que atenderia ao exigido para a análise documental pelo INCQS, referente ao “PROCOLO 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.

Destacou, ainda, que **a empresa não havia apresentado ao INCQS documento sobre a metodologia para a determinação da potência ou conteúdo antigênico da vacina.** De acordo com comunicado da empresa enviado no dia 25/05, a validação dos métodos de potência e antígeno estaria em finalização, e até o dia 27/05 a empresa retornaria os questionamentos do INCQS.

No que tange aos apontamentos da Gerência-Geral de Inspeção e Fiscalização Sanitária (GGFIS), é relatado que a empresa apresentou apenas o Certificado de Boas Práticas de fabricação emitido pela *Drug Control Administration - Government of Telengana*, que não é Autoridade PIC/s.

Além disso, a empresa protocolou dois novos pedidos de certificação para o insumo farmacêutico ativo (IFA) biológico e para a vacina, nos quais foram apresentadas novas evidências relativas as não conformidades que levaram ao indeferimento da primeira solicitação apresentada pela empresa. Após a análise da equipe técnica, a maior parte das Não Conformidades foi mitigada no plano de ação apresentado, permanecendo dois itens de Não Conformidade Maior considerados em aberto.

Posteriormente, nos dias 31 de maio e 1 de junho de 2021, a empresa apresentou à Anvisa as documentações pendentes referentes às não conformidades supracitadas, que foram avaliadas pela GGFIS.

Em sua conclusão, assevera a área que a empresa Bharat Biotech cumpriu com todos os itens pendentes relacionados às Boas Práticas de Fabricação que ensejaram a negativa do pedido de importação excepcional anterior, razão pela qual a área passa a sugerir que seja autorizada a importação excepcional requerida.

Por fim, em caso de aprovação pela DICOL, ressalta a GGFIS que o **uso** da vacina deve estar vinculado à apresentação dos relatórios finais de validação dos métodos objeto das não conformidades e aprovação pela Anvisa.

Em sua avaliação, a Gerência-Geral de Medicamentos e Produtos Biológicos (GGMED) assevera que não há estudo de fase 3 concluído para a referida vacina e que 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. Destaca que há estudos clínicos de fase 1 e 2 concluídos, cujos resultados foram publicados.

A GGMED salienta, ainda, que:

“O relatório e as informações presentes nos autos não são capazes de atestar, sob o ponto de vista da autoridade que emitiu, que a vacina atende aos padrões de qualidade, eficácia e segurança para o uso em humanos. Ressaltamos que não foi apresentado relatório técnico de análise por uma das autoridades dispostas no artigo 15 da RDC nº 476/2021”. (grifo nosso)

Relata que a empresa solicitou à Anvisa realização de ensaio clínico por meio da submissão do Dossiê de Desenvolvimento Clínico de Medicamento (DDCM), que foi anuído em 13/05/2021. Porém, para que o estudo fosse iniciado, foi emitido um Termo de Compromisso com alguns condicionantes que ainda não foram totalmente respondidos pela empresa.

No que tange às condições de estabilidade e transporte da vacina, afirma a área o que se segue:

“Na análise do DDCM-Dossiê de Desenvolvimento Clínico de Medicamento da vacina, a empresa Precisa apresentou dados de estudo de estabilidade de longa duração (2-8°C) (...). Todos os resultados apresentados estavam satisfatórios. Entretanto, 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 e que sua apresentação deveria ser incluída como condicionante em caso de aprovação do pedido de importação pela Diretoria Colegiada. No momento, os dados disponíveis sobre os estudos de estabilidade apresentados não garantem que o perfil de qualidade da vacina seja mantido ao longo do tempo de armazenamento, na temperatura sugerida de 2-8°C.” (grifo nosso)

Adicionalmente, destaca que 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. As contraindicações da vacina Covaxin encaminhadas foram aquelas adotadas no âmbito da aprovação para uso emergencial no México.

A GGMED destaca que, desde a primeira deliberação da DICOL, a empresa Precisa realizou reuniões com representantes da área, a fim de ajustar o processo para uma nova submissão de importação excepcional, assim como para submissão de pedido de autorização de uso emergencial da vacina no Brasil.

Para o pedido de importação ora em análise, diante da ausência do relatório técnico da autoridade indiana, a GGMED reconhece que 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.

Assevera, contudo, que no momento **não é possível concluir sobre o perfil de qualidade, eficácia e segurança da vacina Covaxin e que medidas de controle adicionais não reverteriam esse cenário:**

*“A GPBIO informa 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 do relatório técnico emitido ou publicado pela autoridade sanitária internacional responsável pela concessão da autorização para uso emergencial e 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.** Deve ser considerado o tempo necessário para que estudos adicionais possam fornecer dados confiáveis e que não poderá ser garantido o direito à informação para a população que irá receber a vacina Covaxin em um momento inicial no Brasil, como quais os eventos adversos decorrentes da vacinação pela Covaxin são esperados, em que gravidade e em que frequência poderão ocorrer. Também não poderá ser definida e informada pela Anvisa qual é a proteção esperada a ser conferida pela vacina, em qual tempo após a administração da vacina a proteção se inicia, qual a proteção conferida por cada dose da vacina e quais são as evidências sobre a duração da proteção da vacina.*

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.” (grifo nosso)

A GGMED discorre, ainda, a respeito da documentação apresentada pela empresa Precisa no processo de submissão contínua, visando o futuro registro do produto, no qual foi protocolada documentação de qualidade, eficácia e segurança da vacina Covaxin, tomando como base o Guia nº 42, de 2020.

A área ressalta que a documentação clínica encaminhada pela empresa foi considerada muito precária, tendo sido remetida lista de questões a serem esclarecidas, e que até a presente data foram parcialmente respondidas:

*“(…) Especificamente com relação aos relatórios interinos do estudo de fase 3, estes foram considerados muito resumidos, mesmo para uma análise interina de resultados de eficácia, imunogenicidade e segurança. (...) Essas limitações incluem a apresentação de dados de forma incompleta, com relatos muito sumarizados e inadequados sobre a definição e avaliação de desfechos, dos resultados obtidos e da análise desses resultados. Não é possível obter desses relatórios informações usualmente esperadas, como **qual foi o tempo médio de acompanhamento de eficácia e segurança dos participantes após a vacinação completa e não há apresentação de dados que permitam concluir sobre a significância estatística dos resultados.** Não há também a avaliação de eventos ocorridos, da doença Covid, ao longo do tempo do estudo, que permitiria avaliar qual é o intervalo após a vacinação para que a proteção da vacina realmente ocorra e como a eficácia protetora poderia variar ao longo do tempo.*

*A data de corte dos dados de segurança da primeira e da segunda análise interina é de primeiro de março de 2021, o que demonstra um tempo de acompanhamento de participantes após a vacinação completa muito reduzido, considerando o início do estudo clínico na segunda quinzena de novembro de 2020, o tempo necessário para randomização e inclusão dos participantes no estudo e o intervalo de 28 dias entre a administração das duas doses. Não foi informado nos relatórios interinos de fase 3 qual o tempo de acompanhamento dos participantes após vacinação completa, até a data de corte em primeiro de março de 2021, para avaliação de eficácia e segurança. Contudo, foi indagado pela Anvisa a representantes do desenvolvedor da vacina, Bharat Biotech, em reunião via parlatório com a Anvisa no dia 20/05/2021, qual era esse tempo de acompanhamento, para o que foi informado que **o tempo de acompanhamento médio era de cerca de 45 dias até o dia primeiro de março. Esse tempo ainda é insuficiente para uma autorização emergencial de vacinas Covid, uma vez que é exigido um acompanhamento mínimo dos participantes de pelo menos 2 meses para comprovação de perfil de segurança e eficácia.***

Além da forma inadequada de reportar os dados sobre o estudo fase 3, foi possível

verificar pontos problemáticos do desenho e da condução do estudo como definição e avaliação de desfechos de eficácia e segurança e forma de avaliação de gravidade de Covid. A escala adotada para a avaliação de gravidade da doença Covid no estudo fase 3 está em desacordo com o definido pela Organização Mundial da Saúde.

É especialmente preocupante a superficialidade como foram relatados a avaliação e os resultados sobre segurança da vacina do estudo fase 3, considerando que a vacina possui um adjuvante novo, imidazoquinolina, ou IMDG, não utilizado ainda comercialmente em nenhuma vacina aprovada no mundo. Esse adjuvante é um agonista do receptor Toll-like (TLR) 7/8 e tem potencial relação com desenvolvimento de doença autoimune. (...) Não há descrição dos eventos adversos graves e óbitos e tampouco análise e conclusão de causalidade de eventos adversos graves e óbitos com a vacina. Ainda é bastante preocupante o fato de que a definição e avaliação de eventos adversos de interesse especial, de acordo com o descrito no estudo fase 3, não inclui a avaliação de eventos neurológicos, hematológicos e imunológicos, e a indução de doenças autoimunes que são especialmente importantes devido à presença do adjuvante IMDG. **A definição e avaliação dos eventos adversos de interesse especial estão em desacordo com o esperado, com a avaliação realizada por outros desenvolvedores de vacina Covid já aprovadas, e em desacordo com o consenso científico internacional para definição de perfil de segurança de vacinas Covid.**

Devido às limitações existentes, não é possível para a área técnica estabelecer qualquer conclusão sobre o perfil de eficácia e segurança ou embasar as alegações da empresa sobre o perfil de eficácia e segurança da vacina Covaxin, **não sendo possível, portanto, o registro nem a autorização de uso emergencial da vacina por enquanto, pois não é possível determinarmos quais são as reações adversas, em que frequência e em qual gravidade são esperadas após a administração da vacina, e qual a proteção que a vacina irá conferir.** Também não consideramos possível assegurar que os dados de eficácia e segurança alegados pelo desenvolvedor estejam corretos.” (grifo nosso)

Nos dias 31 de maio e 1º de junho, a empresa Precisa encaminhou informações adicionais à Anvisa, em resposta aos questionamentos formulados pela GGMed, quando da avaliação da documentação apresentada pela empresa no processo de submissão contínua.

A GPBio/GGMed procedeu à análise dos documentos apresentados, destacando que o mais relevante seria o “Documento 1 - Clinical Responses Parte I”, que apresentaria respostas parciais aos questionamentos encaminhados à empresa Precisa, como resultado da análise da documentação clínica apresentada à Agência:

“Tal documento traz alguns esclarecimentos sobre como os desfechos foram avaliados no estudo de fase 3, mas não traz respostas a vários questionamentos importantes, pois os dados ainda não estão disponíveis. O documento também informa sobre datas importantes para a disponibilização de resultados-chave para o estabelecimento da relação benefício-risco da vacina Covaxin:

- avaliação de imunogenicidade: 15 de junho de 2021

- relatório interino de segurança: 30 de junho de 2021. A empresa informa que esse relatório conterá a avaliação estatística completa de 25.800 participantes, com a avaliação de EA sério / não solicitado / sério até 2 meses após a dose-2; eficácia de 130 eventos sintomáticos; eficácia assintomática de 36 eventos e eficácia contra variantes de interesse epidemiológico”.

Assim, a GPBio assevera que as **informações e documentos adicionais apresentados não alteraram a avaliação realizada anteriormente sobre a vacina, diante da indisponibilidade, no momento, de dados importantes para a avaliação de benefício-risco.** Pondera que houve atualização sobre a avaliação de qualidade da vacina, uma vez que foram apresentados pela empresa Precisa dois relatórios de validação importantes, referentes aos ensaios de conteúdo antigênico e potência. No entanto, após a sua análise, a área constatou que os métodos não foram adequadamente validados, permanecendo várias pendências que já foram comunicadas à empresa Precisa.

Por fim, a área reitera que os documentos apresentados não alteraram a avaliação realizada anteriormente, mas demonstrariam a intenção da empresa em fornecer à Anvisa os dados necessários para a realização da análise de benefício-risco da vacina, inclusive com a apresentação dos principais dados de segurança da vacina, imprescindível para permitir o seu uso em massa. Por esse motivo, a GPBIO **ressalta o entendimento de que uma autorização de uso ou de importação emergencial somente poderia ser considerada quando as incertezas críticas tiverem sido solucionadas.**

Contudo, considerando a possibilidade de aprovação da importação da vacina Covaxin pela Diretoria Colegiada da Anvisa, a área apresentou alguns pontos a serem considerados no processo de tomada de decisão, em substituição às condicionantes anteriormente propostas:

“- possibilidade de aguardar o envio dos dados de segurança esperados para 30 de junho de 2021 e de resposta da empresa Precisa quanto aos pontos de qualidade encaminhados;

- possibilidade de distribuição e utilização da vacina em condições controladas, a fim de reduzir a exposição, até que sejam apresentados os dados faltantes para a finalização da análise técnica de benefício-risco da vacina;

- possibilidade de monitoramento ativo para eventos adversos de interesse especial, principalmente aqueles com potencial de serem induzidos pelo uso do novo adjuvante, como reações autoimunes;

- cumprimento das boas práticas de fabricação atestado pela Anvisa pelos fabricantes que fornecerão a vacina ao Brasil, inclusive pelo laboratório de controle de qualidade;

- capacidade de o INCQS para realização de liberação laboratorial da vacina, principalmente com relação à avaliação de conteúdo antigênico e potência, e validação desses métodos;

- possibilidade de o importador disponibilizar às unidades de saúde das informações em português de rótulos e bulas que sejam importantes para o correto uso do produto;

- possibilidade de redução do universo de indivíduos a serem expostos à vacina, com o estabelecimento de restrições e contraindicações, como, por exemplo, caberia restringir o uso da vacina a grupos de indivíduos adultos saudáveis apenas, excluindo indivíduos com comorbidades, gravidez e lactantes?

- condições que levariam à suspensão do uso da vacina, como a não aprovação do uso emergencial da vacina pela própria Anvisa;

- comunicação ampla à sociedade de que a vacina Covaxin importada sem a concessão da autorização de uso emergencial não possui relação de benefício-risco positiva em termos de qualidade, eficácia e segurança estabelecida pela Anvisa. ”

A Gerência de Farmacovigilância (GFARM/GGMON) ressaltou que, apesar da escassez de dados relacionados ao pós uso em outros países e da ausência de registros de eventos adversos na base internacional, a vacina Covaxin utiliza uma plataforma clássica, que tende a ser mais segura, 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.

Apresenta uma série de recomendações em caso de aprovação pela DICOL, resumidas a seguir: **proibição do uso off label; bula e orientações de uso, transporte e condições de armazenamento** disponibilizadas em idioma português aos profissionais de saúde; **adoção de monitorização intensiva de todos os vacinados; notificação de eventos adversos graves em até 72 horas; emissão de relatório de avaliação benefício-risco da vacina; monitorização de alertas sanitários internacionais; comunicação de alertas de segurança; e compartilhamento imediato do mapa de distribuição dos lotes e respectivos resultados de controle de qualidade.**

Diante do que fora exposto, é preciso reconhecer os esforços que vêm sendo

empregados pela empresa Precisa desde a submissão da primeira solicitação à Anvisa. Ressalto que há evidências de que a empresa tem buscado instruir adequadamente o processo, visando a utilização da vacina Covaxin no Brasil, seja por meio de importação excepcional, ou da autorização de uso emergencial da vacina.

Entretanto, entendo que restam pendentes informações relevantes para subsidiar a tomada de decisão desta Anvisa. Nesse sentido, repiso a afirmação apresentada por nossa área de registro de medicamentos a respeito da observância do *“tempo necessário para que estudos adicionais possam fornecer dados confiáveis”*.

Estamos de fato pressionados pela pandemia decorrente da COVID-19, doença que continua a ceifar preciosas vidas e que tem nos imunizantes a sua principal arma.

Contudo, entendo que não podemos prescindir da análise desta Anvisa com relação à segurança, qualidade e eficácia das vacinas que venham a ser nacionalizadas à luz da Lei nº 14.124, de 2021. Estamos falando de vidas.

Essa análise, ainda que realizada de forma extraordinária e excepcional, deve ocorrer previamente, ou seja, antes da nacionalização do produto, conforme dispõe o diploma legal.

Devemos reconhecer que, no momento, permanecem ausentes informações essenciais que permitiriam à Anvisa emitir conclusões sobre o perfil de eficácia e segurança da vacina Covaxin. Assim, como muito bem exposto pela GGMed, não poderíamos sequer informar qual a proteção esperada a ser conferida pela vacina e quais seriam os eventos adversos esperados, informações básicas que devem ser comunicadas à população e que fazem parte do escopo da análise realizada pela Anvisa.

No caso da vacina Covaxin, diferentemente de outras vacinas aprovadas pela Anvisa, o estudo de fase 3 ainda não está finalizado, e a aprovação, ainda que condicionada, seria baseada em dados preliminares do referido estudo. Nesse sentido, entendo que devemos observar o princípio da precaução que deve nortear as ações de vigilância sanitária e aguardar para que ao menos os resultados completos do estudo de fase 3 e os dados de segurança sejam disponibilizados para avaliação da Anvisa, tal como proposto pela GGMed. Tal análise, como de costume, seria realizada no menor tempo possível e daria segurança para a tomada de decisão desta Agência.

Entendo que a adoção de condicionantes pode, de alguma maneira, mitigar parcialmente o risco apontado pelas áreas técnicas, contudo, ressalto que tais ações dependem fundamentalmente da atuação do importador, que nesse caso é o Ministério da Saúde (MS).

Temos pleno conhecimento da capacidade e excelência do trabalho desenvolvido pela pasta no âmbito do Programa Nacional de Imunizações, entretanto, estamos falando de ações que nunca foram realizadas pelo órgão, a exemplo da avaliação benefício-risco da vacina, com conclusões sobre a segurança e efetividade de cada lote importado.

Reitero que temos confiança na capacidade do MS e do PNI, ocorre que estamos falando da adoção de medidas inéditas, que demandam, por exemplo, treinamento de equipes, expertise técnica e elaboração de fluxos e procedimentos para que sejam efetivamente implementadas.

Portanto, ainda que sejam estabelecidos condicionantes para a aprovação da solicitação ora em análise, penso que as incertezas observadas no presente momento superam quaisquer medidas que teriam o intuito de mitigar os potenciais riscos relacionados ao uso da vacina Covaxin.

Reconheço novamente que estamos tratando de uma questão extremamente delicada, pois a disponibilização de mais uma vacina, desde que aprovada pela Anvisa, é prioritária para compor o leque de imunizantes para combate à COVID-19 em nosso País.

Mantenho o otimismo e acredito que a carência de informações afetas à vacina Covaxin será superada pela empresa Precisa de modo que, assim, seja viabilizada a importação da vacina, diante de dados que permitam à Anvisa concluir que o produto possui QUALIDADE, é EFICAZ e SEGURO para ser utilizado na população brasileira.

Sendo coerente com a abordagem apresentada nas minhas considerações, pauto meu voto nos quatro pilares a seguir:

1. A Lei nº 14.124, de 2021, que não prescinde absolutamente da avaliação desta Anvisa quanto a segurança, eficácia e qualidade no processo de importação de vacina.
2. A *ratio essendi* (razão de ser) desta avaliação é o cidadão, a vida, a saúde pública.
3. A ciência, o conhecimento, o saber constantemente municiado pelo quadro técnico altamente qualificado desta Anvisa.
4. A convicção e a consciência de fazer o melhor ao próximo.

Por todo o exposto, considerando as análises técnicas realizadas, VOTO pela não aprovação da solicitação apresentada pelo Ministério da Saúde alusiva à autorização, em caráter excepcional, para importação de 20.000.000 (vinte milhões) de doses da vacina Covaxin.

Capítulo II - Sputnik V (Processos SEI nº 25351.913403/2021-02, 25351.913407/2021-82, 25351.913406/2021- 38, 25351.913405/2021-93, 25351.914307/2021-73, 25351.916101/2021-88)

O presente voto tratará do pedido de reapreciação do pleito de autorização de importação excepcional da vacina Sputnik V, requerido pelos estados da Bahia, Maranhão, Sergipe, Ceará, Pernambuco e Piauí.

Cumpra contextualizar que o processo em pauta de autorização excepcional e temporária de importação e distribuição da vacina Sputnik está sob a tutela da Lei nº 14.124, de 2021.

Como médica e advogada que também sou, importante que se faça uma breve exegese da Lei nº 14.124, de 2021, no que tange a competência da Anvisa. Por que este é o diploma legal que nos orienta no procedimento de importação e distribuição de vacinas.

Cabe ressaltar também que o procedimento de importação e distribuição de uma vacina previsto na Lei nº 14.124, de 2021, não poderia jamais, de forma diferente dos procedimentos de registro e de uso emergencial, desconsiderar, desprestigiar a missão primordial desta Anvisa, prevista em Lei específica, e que consiste em proteger a saúde da população na avaliação da vacina quanto a sua eficácia, qualidade e segurança.

Dispõe o artigo 16 da referida lei que “A Anvisa conforme estabelecido em ato regulamentar próprio oferecerá parecer sobre a autorização excepcional e temporária para a importação e a distribuição de vacinas (...)”.

O parágrafo 3º, por sua vez, dispõe que “o relatório técnico da avaliação das vacinas contra a COVID-19, emitido ou publicado pelas autoridades sanitárias internacionais, deverá ser capaz de comprovar que a vacina atende aos padrões de qualidade, de eficácia e de segurança estabelecidos pela OMS ou pelo ICH e pelo PIC/S”.

Diante do cenário da pandemia, a referida lei tem o propósito de buscar celeridade na aquisição de vacinas e insumos para reforço no combate a pandemia. Tem como pressuposto o relatório emitido ou publicado pela autoridade sanitária internacional que deve ser capaz de comprovar que a vacina atenda os padrões de qualidade, de eficácia e de segurança estabelecidos pelos principais fóruns internacionais.

Considerando a missão desta Anvisa, o “parecer” a ser oferecido representa um grande desafio, diante do seu dever de proteger e promover a saúde da população, sempre pautada no conhecimento e na ciência como fonte de ação.

Não obstante o caráter excepcional e temporário e da celeridade e recepção pretendidas, não é razoável que a Anvisa dentro de sua competência legal prescindia ou deixe de aplicar as exigências técnicas quanto a segurança, qualidade e eficácia de vacinas que venham a ser nacionalizadas.

O cerne do nosso objeto é proteger a saúde da população. Não podemos jamais dispensar o rigor técnico necessário para exercer a nossa missão com a responsabilidade que se requer.

Qualquer flexibilização e/ou simplificação procedimental do processo de importação de vacina para atender uma demanda de urgência deve estar obrigatoriamente associada a uma avaliação assegurada da qualidade, segurança e eficácia conforme preconiza a lei.

Uma aprovação de importação de vacina sem a observância técnica necessária e assecuratória promovida pelo Órgão regulador pode acarretar danos irreparáveis.

Trata-se de uma expectativa de imunização contra um vírus que se dissemina e se transmuta em variantes que vem provocando recrudescimentos de ondas reincidentes na pandemia ao longo do mundo.

A ciência nunca foi tão admirada e valorizada como neste momento. Ela nos conduz à segurança, confiança e credibilidade na busca de uma vacina segura, eficaz e com qualidade.

Fiz esta breve introdução com a intenção de destacar o entendimento que guardo a partir da leitura do diploma legal que rege o objeto do pedido em deliberação na presente data.

Nesta linha, baseio o meu voto em alguns pilares que me guiam nesta decisão. O primeiro deles, a Lei 14.124 de 2021 que não prescinde absolutamente da avaliação desta Anvisa quanto a segurança, eficácia e qualidade no processo de importação de vacina.

Em segundo lugar a *ratio essendi* (razão de ser) desta avaliação que é o cidadão, a vida, a saúde pública.

O terceiro pilar é a ciência, o conhecimento, o saber constantemente municiado pelo quadro técnico altamente qualificado desta Anvisa.

E por fim, temente a Deus como pauto na vida as minhas decisões, a consciência de decidir pelo melhor, pelo mais seguro ao próximo. Com este fim, sempre me pergunto se o produto sob avaliação seria bom, seria confiável para a minha família, que é o que eu desejo para todos.

Dito isso, destaco alguns pontos dos documentos acostados ao processo, notadamente as manifestações técnicas exaradas pelas unidades organizacionais da Anvisa quanto ao Relatório Técnico enviado pelo Ministério da Saúde da Federação Russa.

Com relação ao cumprimento das Boas Práticas de Fabricação, fundamental para garantir a qualidade do produto, a Gerência-Geral de Inspeção e Fiscalização Sanitária (GGFIS) destacou que as não conformidades detectadas durante as inspeções sanitárias realizadas *in loco* pela Anvisa nas empresas Generium S.A. e Pharmstandard UfaVita, contratadas pelo Fundo Russo de Investimento Direto (RDIF) para a fabricação da vacina Sputnik V, **precisariam ser mitigadas para que a presente autorização seja viabilizada.**

Ressaltou, ainda, que 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*”.

Contudo, a área sugere a adoção de **medidas de mitigação de risco e condicionantes para autorização de importação**, que poderiam ser aplicadas no contexto de uma importação excepcional controlada, a ser avaliada pela Diretoria Colegiada da Anvisa, considerando o cenário pandêmico no Brasil, onde se verifica escassez de vacinas:

“No dia 31 de maio de 2021, a Anvisa recebeu por e-mail a documentação relativa ao plano de ação enviado pela empresa e analisado pela equipe inspetora. A documentação foi avaliada, sendo detectado que somente foi enviado o plano com a indicação das ações e datas de conclusão, porém sem os documentos de suporte, ou seja, trata-se de um documento declaratório sem nenhum elemento, tais como relatórios conclusivos, fotos, vídeos ou outros documentos, que corroborem com as ações indicadas como concluídas no plano.

(...)

O plano de ação apresentado não foi capaz de mitigar todas as não conformidades detectadas na inspeção, incluindo para os itens específicos considerados para a análise do presente pedido de importação excepcional. Dentre as não conformidades listadas nos formulários enviados ao RDIF, os seguintes itens foram colocados como base para a decisão prolatada anteriormente pela Diretoria Colegiada da Anvisa quanto aos pedidos de importação excepcional da Sputnik V, sendo abaixo descritas as análises, incluindo do plano de ação recebido em 31 de maio de 2021:

Generium S.A.

Validação da Filtração Esterilizante - Estudo não realizado, porém contratado e com **previsão de conclusão em 10/2021**, conforme plano de ação da empresa.

Análise: 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 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.

Validação de Processo da fabricação do Insumo Farmacêutico Ativo Biológico - O protocolo foi avaliado pela equipe inspetora conforme os parâmetros definidos pelo Gamaleya, e os três lotes foram fabricados, no entanto ainda restam pendentes a emissão e aprovação do relatório final. A empresa indicou no Plano de Ação que o relatório seria **concluído no dia 01/06/2021**.

Análise: 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.

Pharmstadar UfaVita

Validação da Filtração Esterilizante - Estudo não realizado, porém contratado e com **previsão de conclusão em 10/2021**, conforme plano de ação da empresa.

Análise: 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 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.

Práticas Assépticas e Teste de Esterilidade: - Foram observadas não conformidades que impactam na garantia da esterilidade do produto e que necessitam de correção imediata por parte da empresa para mitigação do risco. A empresa indica ações para a mitigação e que teriam sido concluídas no dia **21 de maio de 2021**, porém não apresentou qualquer evidência probatória desta conclusão (tais como cópias de procedimentos, vídeos ou outras evidências da implementação das ações).

Análise: 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 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.

Controle de Qualidade - Gamaleya

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.

Análise: Para estes itens o RDIF 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.

Além disso, em resposta a questionamento formulado pela Quinta Diretoria (Dire5), relacionado à comparação entre os aspectos dispostos nos relatórios de avaliação de vacinas emitidos por autoridades sanitárias de referência, assevera a GGFIS que a:

(...) análise técnica realizada pela Anvisa é semelhante à realizada pelas agências de referência (FDA, Health Canada, EMA e OMS), considerando inspeções realizadas para as vacinas, ou histórico de inspeções próprias e/ou relatórios emitidos por autoridades parceiras que possuam o padrão de rigor conhecido. No caso da Anvisa, estas autoridades são as que compõem o PIC/S.

Com relação à Autoridade Sanitária russa, destaca a GGFIS quanto às

declarações de 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*”, o que iria 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 14.124, de 2021.

A área assevera, contudo, que as plantas fabris foram inspecionadas pela Anvisa, tendo sido detectadas não conformidades que necessitam ser corrigidas para o adequado atendimento aos padrões de qualidade da OMS ou do PIC/S. Por esse motivo, a GGFIS ressalta que, neste momento, **não é possível concluir pelo atendimento pleno dos requisitos de qualidade preconizados pela OMS.**

Como é de conhecimento desta DICOL, o cumprimento mínimo das boas práticas de fabricação não é mera exigência burocrática, mas uma condição fundamental que busca assegurar que os produtos são fabricados de forma consistente e controlada, que os processos são reprodutíveis, e que os produtos acabados atendem aos padrões de qualidade estabelecidos.

Reitero, conforme relembra a GGFIS, que na reunião realizada em 26 de abril de 2021 foi relatado pela área técnica que o estudo de validação da filtração esterilizante não havia sido realizado, estando apenas contratado, o que evidenciava uma lacuna importante no conjunto de medidas de garantia de esterilidade, implicando em risco adicional que não pode ser negligenciado e precisa de alguma medida adicional de mitigação de risco.

A GGFIS aduz, ainda, que a esterilização é garantida por inúmeros controles implementados no processo fabril, tratando-se de processo que deve ser tratado de forma holística, considerando inúmeros fatores e não somente um dos itens requeridos pela regulamentação, de forma que ao final, considerando todas as medidas devidamente implementadas/executadas, pode-se concluir pela redução do risco ao menor aceitável.

Por esse motivo, a área entendeu que não seria aceitável tratar a simples apresentação dos resultados dos testes de esterilidade, conforme proposto pelo Governador do Estado do Piauí e Presidente do Consórcio Nordeste, como garantia absoluta da esterilidade de todo o lote, diante da ausência de uma das etapas regulares de garantia do processo de esterilidade, no caso a validação da filtração.

Assim, ainda que reconheça o esforço da área em propor medidas de mitigação de risco e condicionantes, acredito que há lacunas que deveriam ser sanadas pelo fabricante antes da efetiva importação do produto, considerando o impacto que podem apresentar na qualidade da vacina.

Quanto aos requisitos de eficácia e segurança, destaco o que se segue da análise realizada pela Gerência-Geral de Medicamentos e Produtos Biológicos (GGMED). Assevera a área que há diversas informações ausentes no relatório apresentado sobre o estudo de fase 3 realizado, o único que avaliou a eficácia da vacina e que tem uma população maior para avaliação de segurança. Vários pontos importantes sobre a análise do estudo estão ausentes, tais como desenho, padronização e avaliação dos desfechos de eficácia e segurança, condução do estudo e desvios de protocolo que ocorreram no estudo.

A GGMED salienta que a ausência de tais informações não é esperada em um relatório que teria o propósito de subsidiar a aprovação de uma nova vacina, posto que não permite que sejam compreendidas as limitações do estudo e seus possíveis vieses e, por conseguinte, concluir sobre a confiabilidade dos resultados apresentados.

Quanto ao processo de fabricação da vacina, aduz a GGMED que as informações prestadas se limitam a descrever o processo de fabricação e descrevem que o

escalonamento de biorreatores de 5L para biorreatores de até 1.000L foi acompanhado de controle de qualidade do produto acabado de produtos intermediários, assim como de um relatório de comparabilidade entre os processos de 5L e 100L, e um relatório separado para a escala de 100L e 1000L, de acordo com as regras do Ministério de Saúde da Rússia.

Em relação à comparabilidade entre as diferentes escalas, o relatório não descreve os parâmetros e critérios utilizados para estabelecer a comparabilidade dos processos de fabricação, tampouco informa os lotes avaliados e se seriam da substância ativa ou do produto acabado, ou ambos. Em síntese, de acordo com a área, não há garantias de que o estudo avaliado realmente conseguiria identificar modificações no perfil de qualidade da vacina durante o desenvolvimento, não sendo possível determinar se a caracterização do produto foi realizada de forma adequada e se as mudanças implementadas tiveram algum impacto para a qualidade do produto.

Assevera a GGMED em sua Nota Técnica que ***“as informações apresentadas no relatório da autoridade russa não permitem avaliar se o processo em escala de 5L e utilizado para a produção do suprimento dos estudos clínicos é comparável ao processo comercial na escala de 1.000L, que será o processo utilizado para fabricar a vacina a ser enviada para o Brasil”*** (grifo nosso).

Quanto ao teor de impurezas da vacina, declara a GGMED que *“Não é possível determinar pelas informações prestadas no relatório se a empresa avaliou a criticidade e segurança das impurezas presentes em seu processo de fabricação e se avaliou que a sua remoção ocorre de forma consistente nas etapas de purificação e se implementou controles adequados para monitorá-las, caso necessário.”*

Com relação a questões referentes ao controle de qualidade, aponta que o relatório relata que o produto é novo e por esse motivo não está descrito em monografias farmacopeicas, além de incluir as especificações do produto acabado, que indicam, para diversos testes, a Farmacopeia Russa como referência. A GGMED destaca, ainda, que a especificação do teste de Segurança Específica, responsável por determinar a presença de adenovírus replicantes (RCA) no produto foi alterada de *“Não mais que 1000 RCA por dose”* para *“Não mais que 50 RCA por dose”*.

Contudo, assevera a GGMED que, em relação aos métodos de análise, o relatório não descreve se foram apresentadas as validações para todas as metodologias internas e se estavam de acordo com guias reconhecidos internacionalmente. Por esse motivo, afirma a área que o relatório fornecido não permite concluir que a empresa estabeleceu um padrão de referência interno adequado e que validou os métodos de análise de forma satisfatória, em consonância com o regramento nacional e com as diretrizes do ICH e OMS.

A área acrescenta que as especificações apresentadas no relatório são carentes de parâmetros importantes, que guardam relação direta com a eficácia e segurança da vacina. Além disso, o relatório não esclarece a mudança no limite de RCA, assim como também não fornece informações adicionais sobre os resultados inicialmente reportados de <100 RCA por dose.

Nessa esteira, lembro que um dos pontos de grande preocupação para a Anvisa, quando da deliberação realizada em 26 de abril, foi justamente sobre a ocorrência de adenovírus replicante (RCA) na vacina e a ausência de estudo aprofundado acerca dos impactos que poderiam provocar na segurança do produto. Recordo que os adenovírus replicantes são gerados durante o processo produtivo, quando o vírus adquire a capacidade de se replicar novamente, após troca genética com a célula onde ocorre a sua replicação.

Contudo, como muito bem exposto pela área técnica naquela ocasião, a presença de vírus replicantes na vacina Sputnik V diverge do perfil de qualidade das vacinas à base de adenovírus avaliadas pela Anvisa até o momento.

Sua presença na formulação levanta uma série de preocupações relacionadas à segurança, que não devem ser ignoradas e que incluem a possibilidade de: infecção do indivíduo vacinado por adenovírus, a replicação não planejada do vetor devido à presença da região de replicação do adenovírus selvagem, e a exacerbação da resposta inflamatória. Portanto, como discorreu brilhantemente a área técnica da Anvisa, a estratégia correta a ser adotada nesse caso seria que a empresa elaborasse um plano para a remoção de RCA da vacina, conduzisse os estudos relacionados e solucionasse esta questão, para que, assim, pudesse garantir a segurança das pessoas vacinadas.

Voltando à análise do Relatório Técnico enviado pelo Ministério da Saúde da Federação Russa, a GGMED avaliou, ainda, aspectos relacionados ao desenvolvimento farmacêutico e dados não clínicos e clínicos do produto, tendo constatado, em síntese, a insuficiência das informações apresentadas.

Quanto ao desenvolvimento farmacêutico, segundo a GGMED, *“o relatório não aborda questões críticas do desenvolvimento, como a caracterização de parâmetros adequados de um número suficiente de lotes da vacina, diferenças entre os processos produtivos utilizados, resultados da avaliação da comparabilidade do produto fabricado pelos diferentes processos, mudanças nas metodologias analíticas implementadas durante o desenvolvimento, mudanças nas especificações e seus respectivos limites, entre outros. A ausência de um padrão de referência é também um ponto extremamente crítico para a determinação da comparabilidade do produto ao longo do desenvolvimento, pois sem um padrão interno não há garantias sobre a confiabilidade e consistência dos resultados obtidos ao longo do desenvolvimento.”*

Quanto aos dados não clínicos, de acordo com o relatório, a GGMED assevera: *“foram conduzidos estudos de toxicidade reprodutiva e de biodistribuição, porém nenhuma informação sobre esses estudos foi apresentada, como metodologia, vacinas utilizadas na avaliação e espécies avaliadas, tempo de avaliação, persistência, resultados e análise crítica dos resultados. No relatório é declarado que o nível de segurança demonstrado por estudos pré-clínicos permite estudos clínicos em voluntários saudáveis. Porém, no relatório não são apresentados dados que demonstrem qual o perfil de biodistribuição e persistência in vivo das partículas virais da vacina Gam-COVID- Vac.”*

Quanto aos dados clínicos, a GGMED em sua nota técnica descreve *“a avaliação dos estudos fase 1 e 2 possui a limitação de não apresentar dados de imunogenicidade além de 42 dias após o início da vacinação e por não apresentar descrição e análise sobre a validação ou qualificação, referentes aos ensaios que foram utilizados para obter os resultados de imunogenicidade.”*

Ainda, não foi apresentada a frequência das reações adversas relatadas em todos os estudos e também não há descrição da metodologia para obtenção dos dados de segurança.

Dessa maneira, a área afirmou que o relatório contemplava de forma parcial a análise de dados de qualidade, segurança e eficácia da vacina Sputnik V pelo Ministério da Saúde da Rússia, e não permitia a comprovação de que o produto atendia aos padrões de qualidade, de eficácia e de segurança estabelecidos pela OMS ou pelo ICH e pelo PIC/s, por não abordar tópicos críticos e essenciais do desenvolvimento de uma vacina, como também por não fornecer uma análise crítica dos avaliadores sobre tais pontos.

Por tal motivo, a área concluiu que as incertezas e falhas de desenvolvimento da vacina Sputnik V apontadas anteriormente pela Anvisa não foram sanadas com a apresentação do relatório emitido pelo Ministério da Saúde da Federação Russa.

Em 3 de junho a GGMED juntou ao processo nova manifestação técnica, em observância ao disposto no Ofício CIDSNE/PRESID nº 025/2021, por meio do qual o Consórcio de Desenvolvimento Sustentável dos Estados do Nordeste reiterou o pedido de aprovação da importação em caráter excepcional da vacina Sputnik V e propôs a adoção, em caráter de excepcionalidade, de medidas de contingência que estariam sob a responsabilidade dos Estados envolvidos, transcritas abaixo:

- a) *Assinatura de um Termo de Compromisso onde estejam definidas tais responsabilidades.*
- b) *Realização de um estudo de efetividade, a partir da importação e aplicação dos primeiros lotes da 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 Osvaldo Cruz - INCQS/Fiocruz.*

A GGMED salientou que as medidas supracitadas **não seriam suficientes para superar as incertezas e pontos de não conformidade identificados até o momento, pois não permitiriam determinar uma relação benefício-risco positiva.**

A área assevera, ainda, que a realização de estudo de efetividade e de implementação de programa de monitoramento de eventos adversos deveriam ser adotados quando da implementação de uma vacina em um programa de imunização. Nesse caso, seriam adotados como controle de danos frente à ausência de informação e de insuficiência de dados clínicos apresentados para a autorização de uso emergencial e deveriam ser considerados em caso de autorização da importação pela Diretoria Colegiada da Anvisa, **apesar de não mitigarem os riscos inerentes às incertezas identificadas e já apresentadas anteriormente pela área:**

Isso porque tais medidas poderiam estabelecer um perfil de efetividade e segurança da vacina apenas após a sua administração em larga escala, considerando todo o quantitativo que se pretende importar, além de demorar muito tempo para gerar resultados antes de uma grande exposição da população à vacina. Nesse cenário, seria realizado um grande estudo clínico com exposição de milhões de pessoas a um risco ainda não caracterizado sem que se tenha claro quais seriam os seus reais benefícios. Dessa forma, não se considera que os pontos dispostos no documento Exigências clínicas (1463277) estariam superados pelas medidas sugeridas. (grifo nosso)

Com relação aos aspectos de qualidade, a GGMED assevera que ainda é necessário o esclarecimento e a adoção de providências por parte do fabricante quanto aos pontos indicados anteriormente pela área, principalmente os relativos ao desenvolvimento e à implementação de testes de controle de qualidade, além de sua validação, para que se possa garantir que o produto atenda aos requisitos mínimos de qualidade para vacinas de vetor viral não replicante.

A GGMED destaca que **esses pontos não seriam superados pela análise dos lotes por parte do INCQS**, uma vez que o Instituto teria que desenvolver e validar tais testes, além de adquirir os materiais e reagentes para a sua realização. A área ressalta,

adicionalmente, que os métodos para controle de qualidade da vacina não são validados pelo seu desenvolvedor ou possuem falhas em sua validação:

*Citamos como exemplo a não determinação do limite de detecção para o ensaio para detecção de partículas virais replicantes. Ainda, a definição de especificações, isto é, as variações permitidas para os resultados dos testes de controle de qualidade, não foi adequadamente estabelecida pelo desenvolvedor. As especificações de cada teste de controle de qualidade, incluindo o teste de presença de partículas virais replicantes, devem ser embasadas em dados de lotes clínicos de lotes produzidos durante o desenvolvimento da vacina. Desta forma, o INCQS só poderá adotar as especificações já definidas pelo desenvolvedor da vacina, as quais não estão adequadas pela avaliação da GPBIO. **A adoção e implantação pelo INCQS de testes que não foram validados, ou seja, para os quais não há demonstração de que os resultados que serão obtidos são confiáveis, seria bastante preocupante.** Concluímos que a liberação de lotes da vacina Sputnik V no Brasil, utilizando métodos não validados, sem limite de detecção comprovado e, ainda, sem uma especificação definida e embasada cientificamente **não pode trazer segurança de que os padrões de qualidade minimamente necessários para uma vacina de vetor viral contra Covid-19 serão atendidos para cada lote que for utilizado no Brasil.** (grifo nosso)*

A Quinta Diretoria da Anvisa (DIRE5) solicitou das áreas técnicas uma avaliação comparativa entre os relatórios de avaliação de vacinas emitidos por autoridades sanitárias de referência, os produzidos pela Anvisa e o que fora encaminhado pela autoridade sanitária Russa. A respeito do referido questionamento, a GGMED destaca que o documento encaminhado pela autoridade russa se trata de relatório interno, classificado como confidencial por seu elaborador, e que em muito difere dos relatórios públicos exarados por outras autoridades sanitárias e dos relatórios internos elaborados pela Anvisa:

*“A maioria dos dados e análises realizadas e registradas em relatórios da Anvisa não são encontrados no relatório da autoridade russa, que é superficial na maneira como apresenta os dados e análises. A comparação do relatório interno da autoridade Russa e da Anvisa, referente à análise das vacinas Covid-19 aprovadas pela Anvisa até o momento, **demonstra claramente as grandes diferenças quanto à descrição dos dados avaliados, grau de detalhamento, tipo de análise realizada e fundamentação para as conclusões.***

*Conforme já exposto na Nota Técnica 60 (1462972), não é possível determinar pelo relatório da autoridade russa qual documentação foi avaliada, quais regulamentos foram seguidos nem quais guias foram utilizados como referência na análise. Dessa forma, por meio de seu conteúdo apenas, **não é possível determinar se foram seguidos os guias da OMS ou ICH.** O que é possível afirmar é que, pela análise técnica da documentação apresentada pelos desenvolvedores à Anvisa, **foram identificadas não conformidades que indicam que a vacina não foi desenvolvida nem a sua produção é controlada seguindo os preceitos dos guias existentes e esperados para vacinas de adenovírus não replicante**”. (grifo nosso)*

Em sua conclusão, destaca a GGMED o entendimento de que **são insuficientes as medidas propostas no documento do consórcio nordeste, uma vez que o perfil benefício-risco da vacina não estaria determinado.** Por esse motivo, a área entende, ainda, que a **autorização de uso ou de importação emergencial somente poderiam ser consideradas quando as incertezas críticas estiverem solucionadas.**

Contudo, considerando a possibilidade de aprovação da importação da vacina Sputnik V pela Diretoria Colegiada da Anvisa, a área apresentou alguns pontos a serem considerados no processo de tomada de decisão:

- possibilidade de superação dos pontos críticos identificados pela equipe técnica da GPBIO com outras medidas;
- possibilidade de distribuição e utilização da vacina em condições controladas, a fim de reduzir a exposição, em um desenho de estudo clínico de efetividade e segurança, executado conforme as Boas Práticas Clínicas, e com acompanhamento ativo de eventos adversos graves e de interesse especial;

- cumprimento das boas práticas de fabricação atestado pela Anvisa pelos fabricantes que fornecerão as vacinas ao Brasil, inclusive pelo laboratório de controle de qualidade;

- capacidade do INCQS para:

a) realizar a liberação de lote por meio de análise laboratorial, incluindo todos os testes de controle de qualidade necessários e aplicáveis à vacina (incluindo testes faltantes relacionados à potência e testes realizados conforme o compêndio russo), mesmo com a ausência de validação de determinados métodos, sem a utilização de um padrão de referência caracterizado da vacina e sem que o fabricante tenha estabelecido especificações embasadas nos lotes clínicos e dados do histórico de produção, conforme preconizado pelo ICH;

b) atestar que a substância ativa de ambos os componentes da vacina, utilizada para a fabricação dos lotes destinados ao Brasil, não apresentam partículas de adenovírus replicantes detectáveis em 30 bilhões de partículas virais;

c) atestar o controle adequado de agentes adventícios nas células HEK293, obtidas após a etapa de cultura celular;

- possibilidade de o importador disponibilizar às unidades de saúde as informações em português de rótulos e bulas que sejam importantes para o correto uso do produto;

- capacidade de o importador em implementar as medidas necessárias para se evitar os erros programáticos de trocas entre os dois componentes da vacina, com monitorização e ações contínuas para minimizar o risco e os danos;

- possibilidade de redução do universo de indivíduos a serem expostos à vacina, com o estabelecimento de restrições e contraindicações, como, por exemplo, caberia restringir o uso da vacina a grupos de indivíduos adultos saudáveis apenas, excluindo indivíduos com comorbidades, gravidez e lactantes?;

- condições que levariam à suspensão do uso da vacina, como a não aprovação do uso emergencial da vacina pela própria Anvisa;

- comunicação ampla à sociedade de que a vacina Sputnik V importada sem a concessão da autorização de uso emergencial não possui relação de benefício-risco positiva em termos de qualidade, eficácia e segurança estabelecida pela Anvisa.

Ressalto que os apontamentos aqui realizados não visam questionar o processo de desenvolvimento da vacina, mas sim colocar luz sobre as lacunas ainda existentes, já sinalizadas pela Anvisa, e que, até a presente data, não foram respondidas em sua totalidade.

Destaco que a maior preocupação desta Agência é ter acesso aos dados completos, de modo que possa ser assegurado que a vacina atende aos requisitos de qualidade, eficácia e segurança, ou seja, se os benefícios identificados nos estudos realizados superam os riscos associados ao seu uso. Como já expus em outras deliberações, cabe ao regulador a avaliação constante da relação benefício risco do produto, que pode mudar com o surgimento de novas evidências, à medida em que os estudos avançam.

Repiso que a Lei nº 14.124 autoriza a importação de vacinas registradas em um rol de países, desde que sejam apresentados relatórios e dados que permitam o ateste inequívoco das condições de segurança, qualidade e eficácia das vacinas a serem administradas na população brasileira.

Ou seja, de acordo com o diploma legal, a apresentação do citado relatório não é condição suficiente para que a autorização de importação ocorra, mas sim a avaliação técnica da Anvisa para assegurar que o tripé de qualidade, segurança e eficácia está sendo observado.

Ordinariamente, lotes de vacinas e soros hiperimunes heterólogos para consumo no Brasil devem ser liberados pelo Instituto Nacional de Controle de Qualidade em Saúde (INCQS), conforme determina a Resolução de Diretoria Colegiada - RDC nº 73, de 2008. A RDC nº 476, de 2021, por sua vez, reiterou o disposto naquela norma, no que tange à análise a ser realizada pelo INCQS.

Ressalto que tal procedimento é mais um ponto de controle para garantir que tais

produtos, usualmente termolábeis, estejam em condições adequadas para utilização no país. Ou seja, a sua realização adiciona segurança ao processo, mas não substitui o cumprimento de requisitos fundamentais para garantir a segurança, eficácia e qualidade de qualquer produto.

Ademais, ressalto que a qualidade de um produto é garantida quando todos os aspectos de boas práticas de fabricação são cumpridos, com a real incorporação do conceito de garantia da qualidade pela empresa fabricante. No presente caso, como exposto anteriormente, a documentação apresentada é apenas declaratória, não tendo sido apresentadas evidências da efetiva adequação dos pontos identificados como não conformes nas atividades de inspeção realizada pela equipe da Anvisa. Por esse motivo, diante das lacunas de informação amplamente discutidas, não é possível assegurar a qualidade do produto. Portanto, ainda que sejam exarados laudos satisfatórios pelo INCQS, restarão dúvidas sobre o atendimento a todos os parâmetros de qualidade exigidos, como muito bem exposto pela GGMed.

Assim, ainda que sejam estabelecidos condicionantes para a aprovação da presente solicitação, penso que as incertezas observadas nesse momento superam quaisquer medidas que teriam o intuito de mitigar os potenciais riscos relacionados ao uso da vacina Sputnik V.

Tenho plena consciência que estamos vivenciando um período extraordinário, que demanda medidas extraordinárias e urgentes. Contudo, acredito que a relação risco benefício observada atualmente, com as informações e evidências de que dispomos, ainda não permite o uso amplo desse produto na população brasileira.

Reconheço que estamos tratando de uma questão extremamente delicada, pois a disponibilização de mais uma vacina, desde que aprovada pela Anvisa, é prioritária para compor o leque de imunizantes para combate à COVID-19 em nosso País.

Mantenho o otimismo e continuo acreditando que a carência de informações afetas à Sputnik V será superada pelo Centro Nacional de Epidemiologia e Microbiologia Gamaleya, laboratório russo ou por outra autoridade sanitária prevista na Lei nº 14.124, de 2021, de modo que, assim, seja viabilizada a importação da vacina, diante do ateste da Anvisa de que possui QUALIDADE, é EFICAZ e SEGURA para que seja utilizada na população brasileira.

Entretanto, no momento, meu voto se fundamenta na análise estritamente técnica e científica, não havendo como se afastar disso. Qualquer tergiversação ou até mesmo uma flexibilização com vistas a se buscar uma mitigação sob pressão da urgência da pandemia e necessidade se afigura temerário, um risco maior, porque a questão é muito simples, não há aprovação de vacina sem segurança e eficácia.

Não obstante o cenário pandêmico, todos os efeitos devastadores já ocorridos com as mortes, com o oportunismo desse vírus manifestado em diagnósticos diferenciados de cada paciente acometido não são mais danosos do que a aprovação de uma vacina sem essa criteriosa análise. Os desdobramentos podem ser muito mais assustadores no que concerne aos riscos de patologias autoimunes, reações clínicas das mais diversas que podem culminar inclusive em óbito.

Ressalte-se aqui que a proposição de adoção de condições controladas pelos Estados como por exemplo a diminuição do quantitativo de doses de vacinas importadas como medidas mitigatórias do risco não parecem superar as incertezas existentes pontuadas e apresentadas pelas áreas técnicas. Percentuais menores da população a ser vacinada não me parecem diminuir o percentual de incertezas de eficácia e segurança da vacina, apenas o

seu número absoluto. Mas neste caso, qualquer vida é uma vida.

Há de se registrar também o efeito psico social de medo, insegurança e descrédito de todo o avanço obtido no que toca as demais imunizações. Não há espaço para um passo a frente e dois para trás. A questão da Saúde Pública se constitui em interesse difuso, coletivo sobre o qual incide a nossa proteção e responsabilidade como instituição de Estado.

Dada a importância do bem jurídico tutelado, a saúde pública, a vida, seja ela atingida pelo vírus ou pela tentativa de imunização errada, a lesividade é a mesma, sendo que nesta segunda hipótese, há o dever de agir da autoridade sanitária demandada de forma concreta, a responsabilidade é maior.

Os tempos são desafiadores, mas não podemos prescindir da análise técnica, na fiel observância de cada item que consubstancia a cientificidade com escopo na aprovação. Não há espaço pra erro. Cada vacina submetida ao crivo desta Agência de Estado incumbida da vigilância sanitária num país como o nosso se constitui num universo diferenciado, o que vale dizer, cada vacina é uma e, nesse caso da Sputnik V, o que tenho como real e seguro é o teor das análises criteriosas dos técnicos altamente qualificados desta Anvisa, a constatação de várias incertezas e a propositura de ações mitigatórias na tentativa de salvar a aprovação de importação de uma vacina.

Há sem dúvida, um ponto de consenso entre os técnicos desta Anvisa com relação a um cenário de incertezas. Este ponto nos remete a uma condição de imprevisibilidade quanto à segurança, qualidade e eficácia da vacina Sputnik V.

Da mesma forma, a adoção de condicionantes na mitigação de riscos inerentes as incertezas existentes, não traduz com a certeza necessária e nem se reveste com força suficiente para garantir a segurança, qualidade e eficácia da vacina Sputnik V.

Mais uma vez, sendo coerente com a abordagem apresentada nas minhas considerações, pauto meu voto nos quatro pilares a seguir:

1. A Lei nº 14.124, de 2021, não prescinde absolutamente da avaliação desta Anvisa quanto a segurança, eficácia e qualidade no processo de importação de vacina.
2. A *ratio essendi* (razão de ser) desta avaliação é o cidadão, a vida, a saúde pública.
3. A ciência, o conhecimento, o saber constantemente municiado pelo quadro técnico altamente qualificado desta Anvisa.
4. A convicção e a consciência de fazer o melhor ao próximo.

Por todo o exposto, considerando as análises técnicas realizadas sobre o Relatório Técnico enviado pelo Ministério da Saúde da Federação Russa, que não esclareceu satisfatoriamente os pontos anteriormente levantados pela Anvisa, ainda restam incertezas que fazem com que a área técnica ressalte que a vacina não possuirá a avaliação da Agência quanto aos critérios de qualidade, eficácia e segurança.

Sendo assim, VOTO pela não aprovação da solicitação de autorização excepcional e temporária para importação da vacina Sputnik V.



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 **1477043** e o código CRC **164D2194**.

Referência: Processo nº 25351.915824/2021-60

SEI nº 1477043