

**VOTO Nº 163/2021/SEI/DIRE5/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.

Analisa pedidos do **Ministério da Saúde** e dos **Estados da Bahia, Maranhão, Sergipe, Ceará, Pernambuco e Piauí** de autorização excepcional e temporária para importação e distribuição de vacinas para Covid-19 destinadas ao enfrentamento da emergência de saúde pública de importância nacional decorrente do surto do novo coronavírus (SARS-CoV-2), nos termos da Lei nº 14.124, de 10 de março de 2021.

*Posição do RELATOR: **FAVORÁVEL COM CONDICIONANTES E ASSINATURA DE TERMO DE COMPROMISSO.***

Área responsável: DIRE5

Relator: **Alex Machado Campos**

## 1. **CONSIDERAÇÕES INICIAIS**

Examinaremos, nesta sessão, os pedidos de autorização excepcional e temporária para importação, distribuição e uso de vacinas para Covid-19, da Sputnik e da Covaxin, nos termos da Lei nº 14.124, de 10 de março de 2021.

Em homenagem ao princípio da eficiência e considerando que as solicitações se apoiam em mesma dinâmica regulatória, em acordo com esta diretoria colegiada, trago a minha análise, sobre as importações das duas vacinas, de maneira unificada. As discussões e coleta de votos, contudo, serão realizadas individualmente, em benefício da melhor compreensão de cada um dos casos.

Destaco, ainda, que os pedidos de importação da vacina Sputnik estão reunidos em um só bloco, e serão analisados nesta sessão aqueles pedidos que tem processos ativos em curso na agência, em outras palavras, aqueles que pendem da análise de recurso apresentado contra a decisão originária da Anvisa, ou que ingressaram, com novos fundamentos, com outro pedido de importação. Dessa forma, analisaremos em bloco os pedidos dos estados da **Bahia, Maranhão, Sergipe, Ceará, Pernambuco e Piauí**.

No caso da vacina Covaxin, trata-se de novo pedido formulado pelo Ministério da Saúde, mediante a apresentação de documentos e elementos novos.

Antes de pronunciar propriamente meu voto, presidente, peço licença para tecer breves considerações.

Minhas palavras iniciais são novamente de agradecimento. Obrigado Gustavo Mendes, obrigado Ana Carolina, obrigado Suzie Marie pelas apresentações e por trazerem a síntese das manifestações as áreas técnicas da Anvisa. Em nome deles, agradeço a cada um dos servidores que participaram das discussões em torno dessas importações.

Somos testemunhas: nossos servidores têm vivenciado os dias mais desafiadores das suas trajetórias profissionais. São dilemas intelectuais e científicos; discussões sobre os protocolos tradicionais; revisão de modelos regulatórios. Quebramos paradigmas nesta Agência todos os dias. Eu cumprimento com muita gratidão os técnicos da Anvisa por esse esforço sincero. Não falta coragem para debater com altivez e refletir com humildade, sem descuidar do dever de ofício: cuidar da saúde das pessoas.

Cada passo deve ser medido. O desafio permanente é estabelecer se os benefícios de uma decisão no campo da vigilância sanitária são maiores que os riscos da solução analisada. Numa pandemia em que milhares de pessoas morrem diariamente, essa decisão, de avaliar plataforma vacinais, é sempre muito complexa. De um lado a necessidade de mais vacinas; do outro, o compromisso de levar vacinar seguras, eficazes e de qualidade para a população. Essa é a permanente tensão que nos mobiliza.

É sempre uma decisão multisaberes, que deve se escorar na ciência e nos mecanismos que ela mesmo nos oferece para mitigar riscos que eventualmente precisemos admitir. O benefício deve sempre superar o risco. E os riscos, por sua vez, devem ser enfrentados com transparência e com medidas de controle.

A decisão de hoje é mais uma dessas decisões difíceis a que estamos submetidos desde o início da pandemia. Os nossos dilemas e as nossas convicções, mesmo que não coincidentes, trilham o caminho da absoluta transparência.

Buscamos, a todo instante, as decisões menos imperfeitas; e qualquer delas devem ser submetidas ao escrutínio público permanente. O formato dessa reunião explica esse compromisso, que é uma necessidade incontornável da nossa realidade. O cidadão deve ter direito a saber tudo. De tudo mesmo. A imprensa, a academia, os especialistas, por sua vez, tratam de exercer crítica qualificada em benefício desse mesmo cidadão que nos empenhamos em proteger.

Aqui, novamente, como lá trás, em janeiro, quando aprovamos as primeiras vacinas, na condição de uso emergencial, remanescem os dramas pessoais nessa disputa com vírus; o sofrimento do próximo; testemunhos; cenas que chocam, sensibilizam e amedrontam. Amigos e familiares adoecidos ou que se foram. A situação hoje é ainda pior, essa é a verdade. Os números mostram.

De novo somos tomados pelas reflexões solitárias, pelos dilemas, dúvidas, incertezas, só resolvidas diante do esforço coletivo e compartilhado do trabalho. Assim chegamos até aqui, mesmo diferentes, e no respeito à divergência.

\*\*\*

Feitas essas observações, passo a proferir o meu voto, que se baliza nos pareceres das áreas técnicas envolvidas nesta análise, as quais respondem, respectivamente, pelas ações de registro, fiscalização, monitoramento e farmacovigilância.

Antes de seguir com as análises individualizadas dos pedidos, cumpre promover esclarecimento inicial quanto ao eixo regulatório que guiará, na sequência, a análise e, ao final, espelhará o meu voto.

Os pedidos de importação protocolados pelos entes subnacionais e pelo ministério da saúde foram ancorados em legislação recente, a Lei nº 14.124/21, que veio a disciplinar modalidade regulatória nova, denominada: Autorização Excepcional e Temporária para a Importação.

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

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

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

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

Tal procedimento se assemelha ao já estabelecido pela RDC nº 203/2017, que dispõe sobre os critérios e procedimentos para importação, em caráter de excepcionalidade, de produtos sujeitos à vigilância sanitária sem registro na Anvisa. De acordo com esta Resolução, podem ser autorizados para importação, em caráter de excepcionalidade, os imunobiológicos integrantes do Programa Nacional de Imunização, adquiridos por meio do Fundo Rotatório para Aquisições de Imunobiológicos da Organização Pan-americana da Saúde (Opas)/Organização Mundial de Saúde (OMS). Esses produtos devem ser pré-qualificados pela OMS, mas também não passam por uma análise de qualidade, segurança e eficácia pela Anvisa. Esse instrumento regulatório é essencial para manutenção do abastecimento do Programa Nacional de Imunização (PNI) e para o fornecimento de vacinas à nossa população.

Apesar das partes comuns que ensejam a análise conjunta dos pedidos, meu voto comporta capítulos específicos sobre a Sputnik e a Covaxin.

Para melhor compreensão pública da metodologia de análise adotada, optei pelo seguinte roteiro.

As duas vacinas foram objeto de pedidos de importação já analisados e não autorizados pela Anvisa, por motivos e razões já amplamente divulgados.

Nesse sentido, trilharei a análise dos novos pedidos de importação da seguinte forma: na primeira parte do exame individualizado de cada uma das vacinas, observarei se as razões que levaram ao indeferimento das importações foram superadas ou de algum modo mitigadas pelo desenvolvedor neste novo pedido; na segunda parte, destacarei, quando houver, as incertezas ou inconsistências remanescentes, apontando ao final se elas implicam o indeferimento ou não do pedido.

## 2. DA IMPORTAÇÃO DA VACINA SPUTNIK V

### 2.1 Relatório

Analisa-se os pedidos de autorização para importação excepcional da vacina Sputnik V, nos termos da Lei nº 14.124, de 10 de março de 2021, dos Estados da Bahia, Maranhão, Sergipe, Ceará, Pernambuco e Piauí.

Os processos foram autuados sob as numerações abaixo descritas, com os respectivos quantitativos e cronogramas.

Estado / Município	Processo SEI	Ofício	Data de recebimento	Cronograma para 2021 (doses)
Bahia	25351.913403/2021-02	Ofício nº PGE/PA n.160/2021	29/04/2021	Abril: 520.620; Maio: 1.301.540; Junho: 2.603.090; Julho: 5.345.030 Total: 9.770.280
Maranhão	25351.913407/2021-82	Ofício nº 121/2021-GAB/PGE	29/04/2021	Abril: 244.210; Maio: 610.500; Junho: 1.221.000; Julho: 2.507.150 Total: 4.582.860
Sergipe	25351.913406/2021-38	Ofício nº 002/2021/NATS/PGE/SE	29/04/2021	Abril: 21.310; Maio: 53.290; Junho: 106.570; Julho: 218.830 Total: 400.000
Ceará	25351.913405/2021-93	Of. 1.712/ 2021 – GABSEC/SESA	07/05/2021	Abril: 385.158; Maio: 962.896; Junho: 1.925.792; Julho: 2.307.764 Total: 5.576.648

				5.581.610
Pernambuco	25351.914307/2021-73	Ofício nº 41/2021 - GAB/SES	14/05/2021	Abril: 213.150; Maio: 532.850; Junho: 1.065.710; Julho: 2.188.290 Total: 4.000.000
Piauí	25351.916101/2021-88	Ofício Nº: 337/2021/PGE-PI/GAB/AP1	01/06/2021	Abril: 115.820; Maio: 289.560; Junho: 579.110; Julho: 1.189.120 Total: 2.173.610

Importa esclarecer que a Anvisa já deliberou sobre pedidos anteriores de importação excepcional da vacina Sputnik V por ocasião da 7ª Reunião Extraordinária Pública de 26 de abril de 2021. Naquela oportunidade, o relatório técnico de avaliação da autoridade sanitária internacional requerido pela Lei nº 14.124/21 não foi apresentado e os aspectos técnicos lacunosos não foram supridos, conforme extensamente demonstrado naquela oportunidade. Diante disso, a Diretoria Colegiada decidiu, por unanimidade, não autorizar os pedidos de autorização excepcional e temporária para importação e distribuição da vacina Sputnik V.

Após a deliberação ocorrida em 26/04, os estados da Bahia, Maranhão, Sergipe, Ceará, Pernambuco e Piauí apresentaram os Ofícios nº PGE/PA nº 160/2021, nº 121/2021-GAB/PGE, nº 002/2021/NATS/PGE/SE, Of. 1.712/ 2021 – GABSEC/SESA, Ofício nº 41/2021 - GAB/SES e Ofício Nº 337/2021/PGE-PI/GAB/AP1, respectivamente, enviados com o objetivo de oferecer esclarecimentos técnicos e documentação comprobatória da eficácia, qualidade e segurança da vacina Sputnik V, além de requerer novo pronunciamento sobre o assunto.

Ato contínuo, o estado da Bahia enviou o Ofício nº PGE/PA n. 168/2021 e o estado do Maranhão enviou o Ofício n.º 001/2021-ASS-ESPECIAL/PGE, com requerimento de juntada de dois novos documentos, visando subsidiar a reapreciação do pleito de autorização de importação excepcional da vacina Sputnik V.

Dessa forma, em atenção ao princípio da eficiência administrativa, os pedidos de reapreciação dos pleitos de autorização de importação excepcional da vacina Sputnik V foram recepcionados pela Anvisa como novos pedidos de importação, o que ensejou a abertura dos processos administrativos ora em deliberação. Tais processos tiveram como marco inicial para atendimento aos prazos da Lei nº 14.124/2021 o dia do protocolo, conforme tabela acima.

No dia 07/05, foi enviado o Ofício nº 1084/2021/SEI/GADIP-CG/ANVISA ao estado da Bahia, o Ofício nº 1083/2021/SEI/GADIP-CG/ANVISA ao estado do Maranhão, o Ofício nº 1085/2021/SEI/GADIP-CG/ANVISA ao estado de Sergipe; no dia 11/05, o Ofício nº 1111/2021/SEI/GADIP-CG/ANVISA ao estado do Ceará; e, no dia 18/05, o Ofício nº 1180/2021/SEI/GADIP-CG/ANVISA ao estado de Pernambuco. Nos referidos Ofícios, a Agência informou que os documentos encaminhados no dia 29/04 não cumpriam o requisito referente à apresentação do relatório técnico de análise da autoridade sanitária estrangeira, disposto pelo § 3º do art. 16 da Lei nº 14.124/2021, nem traziam novos elementos que refutassem as razões que motivaram a não autorização dos pedidos de autorização excepcional e temporária para importação e distribuição da vacina Sputnik V por ocasião da 7ª Reunião Extraordinária Pública da Diretoria Colegiada da Anvisa. Ademais, as manifestações das áreas técnicas da Anvisa referentes aos documentos encaminhados foram enviadas aos estados (Nota Técnica nº 63/2021/SEI/COINS/GIMED/GGFIS/DIRE4/ANVISA; Nota Técnica nº 48/2021/SEI/GPBIO/GGMED/DIRE2/ANVISA; e Relatório de avaliação da resposta encaminhada pelo Instituto Gamaleya sobre os motivos que levaram à negativa de importação da vacina Sputnik V). Por fim, os Ofícios informaram que os processos se encontravam em diligência e que a deliberação da Anvisa ocorreria de acordo com o prazo estabelecido pela Lei nº 14.124/2021.

No dia 13/05, foi enviado o Ofício nº 1145/2021/SEI/GADIP-CG/ANVISA ao estado da Bahia e o Ofício nº 1139/2021/SEI/GADIP-CG/ANVISA ao estado do Maranhão. Tais documentos informaram aos estados que os novos documentos encaminhados por meio do Ofício nº PGE/PA n. 168/2021 e Ofício nº 001/2021-ASS-ESPECIAL/PGE, apresentados no dia 04/05, não cumpriam o requisito referente à apresentação do relatório técnico de análise da autoridade sanitária estrangeira, disposto pelo § 3º do

art. 16 da Lei nº 14.124/2021, nem traziam novos elementos que refutassem as razões que motivaram a não autorização dos pedidos de autorização excepcional e temporária para importação e distribuição da vacina Sputnik V por ocasião da 7ª Reunião Extraordinária Pública da Diretoria Colegiada da Anvisa. Novamente, as manifestações das áreas técnicas foram enviadas aos estados (Nota Técnica nº 54/2021/SEI/GPBIO/GGMED/DIRE2/ANVISA e Despacho nº 77/2021/SEI/GFARM/GGMON/DIRE5/ANVISA). Por fim, os Ofícios da Anvisa ressaltaram, novamente, que os processos se encontravam em diligência e que a deliberação da Anvisa ocorreria de acordo com o prazo estabelecido pela Lei nº 14.124/2021.

No dia 21/05, a Anvisa recebeu o Ofício nº PGE/PA n. 201/2021 do estado da Bahia e o Ofício nº 146/2021-GAB/PGE do estado do Maranhão; no dia 24/05, o Ofício nº 003/2021/NATS/PGE/SE do estado de Sergipe; e no dia 25/05, o Ofício GABSEC/SESA nº 2009/2021 do estado do Ceará. Todos encaminharam o relatório técnico emitido pelo Ministério da Saúde da Rússia e exigido com base no §3º do art. 16 da Lei nº 14.124/2021, com vistas à comprovação do atendimento dos requisitos técnicos de eficácia, qualidade e segurança da vacina em análise.

No dia 25/05, o Consórcio Nordeste enviou o Ofício CIDSNE/PRESID nº 025/2021, o qual apresentava ponderações e proposições para contribuir com a tomada de decisão acerca do pedido de autorização excepcional da vacina Sputnik V protocolado pelos estados do Nordeste. Dessa forma, compreendendo que cabe às autoridades públicas compartilhar as responsabilidades, o Consórcio Nordeste reiterou o pedido de aprovação em caráter excepcional da vacina Sputnik V e propôs a adoção, em caráter de excepcionalidade, das seguintes medidas de contingência que estariam sob a responsabilidade dos estados envolvidos:

1. Assinatura de um Termo de Compromisso onde estejam definidas tais responsabilidades;
2. 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;
3. 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;
4. Submissão de todos os lotes da vacina aos devidos testes de controle de qualidade em laboratórios credenciados e aceitos pela Anvisa, incluindo o INCQS/Fiocruz.

No dia 31/05, a Anvisa enviou os Ofícios nºs: 1294/2021/SEI/GADIP-CG/ANVISA à Bahia; 1293/2021/SEI/GADIP-CG/ANVISA ao Maranhão; 1292/2021/SEI/GADIP-CG/ANVISA à Sergipe; 1291/2021/SEI/GADIP-CG/ANVISA ao Ceará. Os referidos Ofícios contextualizaram o histórico dos processos administrativos na Agência e informaram que, considerando-se a quantidade de novos documentos e informações juntados aos autos pelos estados, incluindo-se a apresentação do relatório técnico de avaliação emitido pelo Ministério da Saúde da Federação da Rússia, além da formalização pelo Consórcio Nordeste do seu compromisso de executar medidas de contingência para resguardar a segurança, qualidade e eficácia da vacina Sputnik V, a Anvisa entende indispensável que seja efetuada análise técnica complementar a fim de decidir de forma exauriente sobre os pedidos dos Estados. Dessa forma, resguarda-se que não ocorram prejuízos nem aos requerentes e nem à população brasileira com uma decisão que não seja conclusiva ou que não tenha considerado todos os elementos técnicos juntados ao processo sobre a importação e a distribuição da vacina Sputnik V em nosso país, matéria de grande relevância nacional, motivo pelo qual, nos termos do art. 45 da Lei nº 9.784/99, com base no poder geral de cautela na seara administrativa, a deliberação final da Anvisa sobre os requerimentos administrativos ocorreria até o dia 08/06/21 (terça-feira).

Portanto, restando demonstrado o histórico dos processos administrativos no âmbito da Anvisa e os novos elementos acostados aos autos, esclareço que os pleitos ora em deliberação foram

instruídos com os documentos apresentados nos novos pedidos e com toda a documentação que instruiu os processos iniciais. Dessa forma, foram apresentados pelos solicitantes os seguintes documentos que compõem os processos:

- Ofícios contendo o cronograma de importação;
- Declaração atestando o descumprimento do Plano Nacional de Operacionalização da Vacinação contra a Covid-19;
- Declaração atestando a adoção das estratégias de monitoramento e cumprimento das diretrizes de farmacovigilância;
- Certificado do registro do produto na Rússia, país onde o produto é fabricado;
- Relatório técnico de avaliação da vacina emitido pelo Ministério da Saúde da Rússia.

Assim, toda a documentação requerida pela Lei nº 14.124/21 e pela RDC nº 476/21 foi apresentada pelos requerentes nos processos ora em deliberação. Além de ter sido apresentado o relatório de avaliação emitido pela autoridade sanitária responsável pela aprovação do registro da vacina, conforme requerido pela citada Lei e cuja ausência também motivou a negativa do pedido anterior de importação, o Consórcio Nordeste enviou Ofício que traz medidas de contingência importantes para o caso de aprovação dos pleitos de importação, sinalizando a preocupação dos gestores dos estados no monitoramento do uso da vacina no Brasil e nas medidas de proteção à saúde da população.

\*\*\*

Conforme ressaltai no início do meu voto, o olhar capital da minha análise se deterá em observar em que medida as lacunas de informação relatadas por mim, no dia 26/04, e que ensejaram o indeferimento, unânime, da autorização de importação, foram superadas a partir dos documentos apresentados nesse novo pedido.

Nesse sentido, cumpre destacar que consta desses novos pedidos de importação um documento de enorme relevância para o processo de deliberação, inexistente na avaliação anterior, e que funciona como requisito legal e balizador de referência para as avaliações técnicas da agência.

Faço menção a apresentação, nessa nova análise, do **relatório técnico de avaliação da vacina emitido pela autoridade sanitária estrangeira**, no caso, da Rússia, em atendimento ao § 3º, do art. 16, da Lei nº 14.124.

Além do referido relatório, merece realce o envio de um ofício, subscrito pelo Consórcio Nordeste, contendo ponderações e proposições para contribuir com a tomada de decisão acerca dos pedidos de autorização excepcional da vacina Sputnik V protocolados pelos estados do Nordeste, dentre as quais a adoção, como já mencionei, em caráter de excepcionalidade, de medidas de contingência que estariam sob sua responsabilidade especialmente a assinatura de Termo de Compromisso perante esta Agência, realização de estudos de efetividade, a partir da importação e aplicação dos primeiros lotes da vacina, implementação de programa de monitoramento de eventos adversos (farmacovigilância) e submissão de todos os lotes da vacina aos devidos testes de controle de qualidade em laboratórios públicos.

No julgamento anterior, diante da ausência do relatório técnico da vacina, a Anvisa buscou todos os elementos de avaliação disponíveis para tentar identificar, por meio desses elementos, se seria possível aferir os aspectos de segurança, qualidade e eficácia mínimos e necessários à autorização da importação excepcional.

Nesse sentido, avaliamos, por exemplo, documentos de posse da agência por força da análise em curso em outro processo dentro da agência, o de uso emergencial. No mesmo propósito, promovemos inspeções em plantas fabris da Sputnik na Rússia e tentamos obter informações a respeito da vacina junto a dezenas de países e também por intermédio de outras instituições de regulação com as quais a Anvisa estabelece parceria institucional.

Naquela ocasião, por força da ausência do relatório técnico e diante das informações colhidas a partir desse conjunto de iniciativas, um número significativo de aspectos foram apontados pela Anvisa, os quais refletiam uma fotografia das condições da plataforma vacinal naquele instante; alguns

desses aspectos, conforme pareceres das áreas técnicas, foram superados a partir de informação contida no relatório técnico apresentado, mas outros aspectos permanecem em debate, e devem ser sopesados, na minha opinião, à luz do atual cenário sanitário e epidemiológico de nosso país.

## 2.2 Da vacina Sputnik V

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

A vacina consiste em dois componentes:

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

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

Existem dois regimes aprovados para o armazenamento e transporte da vacina: i) a vacina congelada deve ser transportada e armazenada em local escuro a uma temperatura de -18°C ou menos. O prazo de validade dessa vacina é de 6 meses a partir da data de produção. O descongelamento leva de 3 a 5 minutos. Uma vez descongelada, essa vacina deve ser administrada dentro de 120 minutos; ii) a vacina na forma líquida (fabricada no site da Generium) deve ser transportada e armazenada em local escuro a uma temperatura de +2 a + 8°C. O prazo de validade dessa vacina é de 2 meses a partir da data de produção. Uma vez retirada da geladeira, tal vacina deve ser administrada dentro de 120 minutos.

A vacina Gam-COVID-Vac ou Sputnik é indicada para a imunização ativa de indivíduos  $\geq 18$  anos de idade para a prevenção da Covid-19.

## 2.3 Do relatório de avaliação emitido pela autoridade estrangeira

No caso da importação da vacina Sputnik, a apresentação do relatório técnico da vacina emitido pela autoridade de regulação estrangeira **é fato processual de relevo**; traduz-se em substancial mudança do quadro probatório, uma vez que a deliberação anterior, como já mencionado, seguiu e evoluiu sem se pautar pelas balizas de tal relatório técnico previsto em lei. Em síntese, esse documento inexistia, e ele agora foi apresentado à agência.

Merece registro que o legislador, por meio da Lei nº 14.124/21, estabeleceu a possibilidade de importação excepcional de vacina, sem registro na Anvisa, quando o pedido é lastreado em registro ou em uso emergencial de vacina ou medicamento obtido ou aprovado em autoridade regulatória estrangeira definida pela lei.

Para tanto, a norma dispõe que o pedido deve ser guarnecido com o próprio documento de registro ou com o certificado de uso emergencial alcançado na autoridade estrangeira, e ainda com o relatório técnico da avaliação da vacina, emitido ou publicado por aquela autoridade sanitária internacional, tendo que 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.

Assim, diante da apresentação do relatório técnico da vacina previsto na lei, cabe à Anvisa avaliar e decidir – já que lhe compete, nos termos da mesma lei, oferecer parecer sobre a importação – se o relatório apresentado atende aos requisitos de qualidade, de eficácia e de segurança estabelecidos na norma.

Pois bem. No dia 21/05, os requerentes encaminharam à Anvisa o relatório técnico de avaliação emitido pelo Ministério da Saúde da Federação Russa, em atendimento ao requerimento constante no § 3º do art. 16 da Lei nº 14.124/21.

A Assessoria de Assuntos Internacionais (AINTE), por meio do Despacho nº 97/2021/SEI/AINTE/GADIP/ANVISA, informou ter confirmado a autenticidade do documento Technical

report final RUS Final, o qual foi igualmente transmitido à AINTE após reiteração ao Ministério da Saúde da Federação Russa.

O referido Relatório Técnico descreve a análise realizada pelo Ministério da Saúde da Federação Russa para o registro da vacina Gam-COVID-Vac (marca registrada - Sputnik V), desenvolvido por N.F. Gamaleya National Research Center of Epidemiology and Microbiology.

Descrevo, a seguir, os principais aspectos do Relatório, especialmente no que se refere aos aspectos apontados pela Anvisa em deliberação anterior sobre os pedidos de importação da vacina Sputnik V.

O documento informa que o registro da vacina Gam-COVID-Vac foi realizado de acordo com os requisitos regulatórios adotados na Federação Russa, bem como de acordo com práticas internacionais. A prática regulatória da Federação Russa para o registro de vacinas cumpre integralmente os requisitos recomendados pela OMS e ICH, em particular as "Diretrizes sobre avaliação clínica de vacinas: expectativas regulatórias".

Na Federação Russa, o Ministério da Indústria e Comércio é responsável pela emissão dos certificados de Boas Práticas de Fabricação (BPF). A inspeção da planta Generium pela comissão do Ministério da Indústria e Comércio foi realizada em 14 de agosto de 2020 e 9 de fevereiro de 2021. A inspeção do site Pharmstandart-UfaVita foi realizada em 26 de março de 2021 e a inspeção da unidade de produção de Medgamal foi realizada em 25 de maio de 2018 e 15 de março de 2021. Todas as inspeções foram concluídas sem comentários e confirmaram a possibilidade de liberação da vacina em cada um dos locais de produção designados.

A produção da vacina em um volume de biorreator de 5L e escalonamento adicional de produção usando biorreatores maiores, de até 1000L, foram acompanhados pelo controle de qualidade do produto acabado e de produtos intermediários, bem como um relatório de comparabilidade para a escala de 5L a 100L e um relatório separado para a escala de 100L a 1000L, de acordo com as regras do Ministério da Saúde da Federação Russa. O controle de produtos intermediários foi realizado de acordo com os pontos de controle da produção, o que foi confirmado pelo documento "Descrição de controle de etapas críticas da produção e de produtos intermediários", que está incluído no dossiê de registro. Todas as séries liberadas passaram no controle de qualidade no laboratório do Instituto Gamaleya e no laboratório estadual de Roszdravnadzor, Serviço Federal de Vigilância em Saúde, e mostraram conformidade com os parâmetros de qualidade especificados em todas as etapas de escalonamento do processo de produção para cada um dos sites produtivos.

Sobre as impurezas, o documento relata que o produto fabricado não contém impurezas comuns para vacinas vivas ou inativadas. As principais impurezas a serem controladas no medicamento incluem DNA residual e proteínas de células hospedeiras. Essas impurezas são controladas de acordo com as especificações de qualidade na etapa de controle em processo ou na etapa de produto acabado.

Quanto ao controle de qualidade, o Instituto Gamaleya apresentou especificações, controle de qualidade de intermediários na etapa de controle em processo e para liberação de controle de qualidade do produto acabado. As especificações e métodos de controle de qualidade foram baseados na Farmacopeia da Federação Russa ou em métodos de análise internos.

O duplo controle de qualidade realizado pelo Instituto Gamaleya e pelo Laboratório Roszdravnadzor não detectou qualquer RCA na vacina Sputnik V. O controle para RCA é realizado não apenas para o produto acabado, mas também em diferentes estágios de produção, incluindo a semente viral e concentrado da vacina. A ausência de RCA é confirmada por protocolos de controle de qualidade emitidos pelo Gamaleya e pelo Laboratório Roszdravnadzor.

Ainda de acordo com o relatório, as normas existentes para determinar as quantidades de RCA na vacina Sputnik V estão de acordo com as recomendações do FDA. Conforme os regulamentos da FDA existentes, de 33 RCA (com base em uma dose intratumoral de 1012 partículas) a 1000 RCA (com base em uma dose intravenosa máxima de  $3 \times 10^{13}$  partículas) podem entrar no corpo humano.

Sobre os estudos pré-clínicos, o documento informa que o perfil de segurança de várias vacinas baseadas em adenovírus recombinantes, desenvolvidas pelo Instituto Gamaleya, é comparável e

não difere significativamente entre as vacinas desenvolvidas e em relação a medicamentos semelhantes (de acordo com dados da literatura).

O programa de estudo incluiu estudos de atividade imunológica e segurança (toxicidade), incluindo avaliação de toxicidade para administração única e repetida, e para administração consecutiva do Componente I e do Componente II da vacina, avaliação da toxicidade reprodutiva e de desenvolvimento, imunogenicidade e alergenicidade.

Os estudos de toxicidade reprodutiva ainda estão em andamento. Os efeitos farmacocinéticos (biodistribuição) e farmacodinâmicos foram estudados.

Os resultados demonstraram, segundo o relatório, a não toxicidade da vacina em diferentes animais de laboratório em uma ampla gama de doses. O nível de segurança demonstrado por estudos pré-clínicos permitiu estudos clínicos em voluntários saudáveis.

A segurança, imunogenicidade e eficácia da vacina Gam-COVID-Vac foram avaliadas durante os estudos clínicos.

Os dados dos estudos de fases I e II confirmaram que a administração da vacina desenvolvida induz a formação de forte resposta imune ao vírus SARS-CoV-2 e envolve imunidade humoral e celular.

Para os estudos de fase I, tem-se as seguintes conclusões:

- Tanto uma imunização de dose única com o componente I ou II da vacina, quanto uma imunização de dose dupla, pode levar à formação de anticorpos IgG específicos em 100% dos voluntários no dia 21 após a imunização. No caso da dose dupla, os títulos máximos de anticorpos foram atingidos no dia 42 após o início da imunização;

- A imunização de dose dupla resultou em valores estatisticamente mais altos para os títulos de anticorpos IgG específicos em comparação com a imunização de dose única com o componente I ou II, que demonstra as vantagens da imunização de reforço e fornece a justificativa para recomendá-la para prática clínica futura;

- Quando os títulos de anticorpos IgG específicos foram comparados entre os voluntários vacinados no dia 28 após o início da vacinação com os títulos de anticorpos IgG em convalescentes após Covid-19, foi demonstrado que, no caso de uma administração de dose única, os títulos são comparáveis e, no caso de vacinação primária-reforço, os títulos dos voluntários vacinados excedem os títulos dos convalescentes;

- No soro sanguíneo de voluntários vacinados com ambos os componentes da vacina, no dia 28 após o início da vacinação, a taxa de soroconversão foi de 95%. No dia 42 após o início da vacinação, a taxa de soroconversão foi de 100%;

- Tanto a imunização de dose única com o componente I ou II quanto a imunização de dose dupla pode resultar no desenvolvimento de resposta mediada por células específica ao antígeno, o que foi confirmado pelo alto grau de confiabilidade estatística para os parâmetros medidos antes e após a imunização;

- Tanto a imunização de dose única quanto a imunização de dose dupla foram capazes de induzir linfócitos T CD4 + e CD8 +;

- Os resultados do estudo mostraram que a pré-imunidade aos componentes dos vetores da vacina não afeta a eficácia da vacinação;

- A análise de segurança sobre os resultados do estudo (até o dia 180 do período de observação) mostrou que a maioria dos eventos adversos (AEs) detectada foi leve e resultou em recuperação. Não foram registrados AEs graves.

Outros dois estudos de fases II e III da vacina Gam-COVID-Vac estão sendo realizados: "Um estudo clínico randomizado, duplo-cego, controlado por placebo, multicêntrico sobre a eficácia, imunogenicidade e segurança da vacina de vetor combinado Gam-COVID-Vac para ajudar a prevenir a infecção por coronavírus induzida pelo vírus SARS-CoV-2, de acordo com o protocolo nº 04-GamCOVID-

Vac-2020 em 40.000 voluntários acima de 18 anos” e “Um estudo aberto sobre a segurança, tolerabilidade e imunogenicidade do medicamento ‘GamCOVID-Vac’, uma solução para injeção intramuscular, em voluntários saudáveis com mais de 60 anos de acordo com o protocolo nº 05-Gam-COVID-Vac-2020 em 110 voluntários”.

As seguintes conclusões foram obtidas para o estudo 04-Gam-COVID-Vac-2020:

- A vacina em estudo tem um bom perfil de segurança, em particular, nenhuma reação alérgica grave induzida pela vacina foi registrada;

- O grupo de pacientes com mais de 60 anos não diferiu da população geral em termos do perfil de segurança;

- Não houve eventos adversos sérios inesperados relatados durante o estudo;

- 100% dos voluntários do grupo de vacinação com Sputnik V apresentaram resposta imune estável;

- A vacinação de reforço levou a uma morbidade estatisticamente menor no grupo de tratamento do que no grupo placebo;

- A eficácia observada para a vacina em estudo foi de 91,6%;

- A vacinação primária-reforço levou à uma severidade reduzida nos casos de doenças, com 100% de proteção contra casos graves de Covid-19;

- Idade, sexo e comorbidades não tiveram uma correlação estatisticamente significativa com o risco de infecção;

- Uma imunização de dose única com o Componente I mostrou uma diferença estatisticamente significativa em eficácia observada no período de 14 a 21 dias. De acordo com os dados obtidos, foi observada uma eficácia > 70% na redução do risco da doença do dia 14 ao dia 20 após o Componente I ter sido administrado. Consequentemente, uma imunização de componente único é capaz de reduzir significativamente o risco de doença, mesmo em um estágio inicial após a vacinação;

- Os dados obtidos parecem confirmar a hipótese do estudo de que a administração da vacina desenvolvida é segura e induz a formação de uma resposta imune protetora ao vírus SARS-CoV-2.

- A utilização de dois vetores diferentes com base nos sorotipos Ad26 e Ad5 de adenovírus humano em duas injeções separadas permite que a vacina forneça proteção mais eficaz contra o coronavírus, em comparação com as vacinas que usam o mesmo vetor para ambas as injeções, porque o sistema imunológico inicia mecanismos de proteção contra o produto após a segunda injeção. Usando dois vetores diferentes, a vacina Gam-COVID-Vac permite evitar possível efeito neutralizante e faz com que a resposta imune seja estável e durável;

- Até o momento da divulgação do relatório, 33.760 voluntários estavam randomizados para o estudo. Destes, 25.320 voluntários receberam a vacina e 8.440 voluntários receberam o placebo;

- Em comparação com outros protocolos, o estudo 04-Gam-COVID-Vac-2020 alcançou o seu objetivo em confirmar os resultados de eficácia e segurança da Sputnik V.

Para o estudo 05-Gam-COVID-Vac-2020, obtiveram-se as seguintes conclusões:

- Uma única imunização com o Componente I da vacina pode levar à formação de anticorpos IgG específicos em 53,2% dos voluntários com mais de 60 anos no 21º dia após a imunização;

- A imunização de voluntários com mais de 60 anos pode levar à formação de anticorpos IgG específicos em 98,1% dos voluntários no 28º dia após a imunização;

- Ao imunizar voluntários com mais de 60 anos de idade, os títulos de anticorpos continuaram a aumentar até 42 dias após a imunização (o que foi demonstrado para uma subpopulação de voluntários);

- A imunização dupla dos voluntários resultou na formação de linfócitos T CD4+ e CD8 + específicos no 28º dia após administração do Componente I da vacina. Os resultados indicaram a indução de imunidade celular como parte da imunidade nos voluntários após a imunização;

- A vacinação dupla pode levar ao desenvolvimento de imunidade mediada por células em voluntários com mais de 60 anos (com base nos dados de resposta linfoproliferativa e secreção de interferon gama), que foi confirmada por um alto grau de significância estatística dos parâmetros medidos antes e depois da imunização;

- A vacinação dupla pode causar a formação de linfócitos T CD4 + e T CD8 + específicos;

- A análise de segurança dos resultados do estudo mostrou que algum tipo de AE foi registrado em 17 voluntários (15,60%). Um SAE registrado (fibrilação atrial que exigiu hospitalização) foi considerado não relacionado à vacina em estudo;

- Nenhum EA grave foi registrado. A maioria dos AEs resultou em recuperação. Os EAs detectados durante o estudo são característicos da maioria das vacinas.

No que se refere ao uso pediátrico, estudos sobre a avaliação da segurança do uso da vacina em crianças não foram realizados. Nas instruções de uso para a vacina, a categoria de menores de 18 anos está incluída na seção "Contraindicações" (devido à falta de dados sobre a sua eficácia e segurança).

Sobre a imunização de mulheres grávidas, na data do relatório, a gravidez e a amamentação foram incluídas na lista de contraindicações para uso da vacina.

Sobre o uso em idosos, no momento, um estudo clínico está em andamento em 110 voluntários, "Um estudo aberto sobre a segurança, tolerabilidade e imunogenicidade do medicamento Gam-COVID-Vac, uma solução para uso por injeção intramuscular, em voluntários saudáveis com mais de 60 anos". Foram realizadas alterações nas informações do paciente do texto de bula a fim de permitir o uso da vacina em pacientes idosos.

As seguintes condições foram definidas pelo Ministério da Saúde para autorização da vacina, de acordo com o regulamento do Governo da Rússia para situações de emergência:

a) imposição de restrições para seu uso seguro: a vacina pode ser usada apenas em organizações de saúde autorizadas a vacinar a população de acordo com o procedimento previsto na lei;

b) relatar cada fato do uso da vacina ao Serviço Federal de Vigilância em Saúde;

c) necessidade de realização de estudos clínicos pós-comercialização, cujos resultados servirão de base para avaliar a relação benefício / risco esperada da vacina ao confirmar seu registro;

d) a necessidade de testes de amostras de lote de qualidade da vacina de acordo com a legislação da Federação Russa.

O registro foi concedido de acordo com os requisitos regulamentares gerais adotados na Federação Russa, bem como de acordo com as práticas internacionalmente aceitas. A prática regulatória da Federação Russa para o registro de vacinas está em total conformidade com os requisitos recomendados pela OMS e ICH.

A Indicação Terapêutica Aprovada é: a vacina Gam-COVID-Vac é indicada para a imunização ativa de indivíduos  $\geq 18$  anos de idade para a prevenção de COVID-19.

A posologia aprovada é: o esquema de vacinação com a vacina Gam-COVID-Vac consiste em um esquema de duas doses de 0,5 mL cada. A segunda dose deve ser administrada 21 dias após a primeira dose.

O Ministério da Saúde da Federação Russa concedeu o registro, em uma base condicional, para a vacina Gam-COVID-Vac desenvolvida pelo Instituto Gamaleya.

Além dos aspectos técnicos constantes no relatório emitido pela autoridade Russa, foi possível verificar correspondência entre o conteúdo do referido documento com o constante em relatórios emitidos por outras autoridades sanitárias de referência, como os da OMS, FDA, Canadá e da própria Anvisa. Não apenas há um grau de concordância entre os itens constantes nos documentos, como em relação à profundidade da discussão sobre os documentos avaliados e que levaram à decisão pela Autoridade.

Ao avaliar o relatório, a Gerência Geral de Inspeção e Fiscalização Sanitária (GGFIS), por meio da Nota Técnica nº 80/2021/SEI/COINS/GIMED/GGFIS/DIRE4/ANVISA, informou que, no documento de aprovação do FDA de vacinas para Covid-19, também não há maiores detalhes sobre os resultados das inspeções, tais como compromissos, achados e medidas de mitigação adotadas, porém estas ficam descritas nos relatórios de inspeção. No caso do EMA, o documento de aprovação não indica os detalhes dos eventuais achados, compromissos e planos de mitigação adotados, que permanecem disponíveis integralmente nos relatórios de inspeção. Por sua vez, a autoridade Russa realizou inspeções nas empresas fabricantes da Sputnik V e possui os relatórios integrais em seus arquivos. No relatório de aprovação, também não há detalhes sobre os compromissos, achados e medidas de mitigação adotadas, sendo relatado que as inspeções foram concluídas sem nenhum comentário.

Importante distinguir que o relatório técnico apresentado visa cumprir os termos da Lei nº 14.124/21 e não superar as lacunas de informação para uma autorização de uso emergencial ou mesmo registro sanitário na Anvisa.

Portanto, trata-se de relatório autêntico, emitido pelo Ministério da Saúde da Rússia, o qual está contemplado entre as autoridades sanitárias definidas no caput do art. 16 da Lei nº 14.124/21 e que declara que a vacina Sputnik V foi aprovada seguindo os critérios adotados pela OMS e ICH.

Apesar das características apontadas no documento, a Anvisa não pode, mesmo de posse do relatório exigido em lei, deixar de avaliar aspectos técnicos que vieram ao seu conhecimento e que subsidiaram a decisão anterior desta Diretoria Colegiada, já que a própria norma exige que a agência emita parecer sobre o processo de importação. Tal previsão, coloca a agência diante da obrigação de exercer sua própria missão institucional, também prevista em lei diversa, a Lei nº 9782, que é a de proteger a saúde da população.

Por isso, passarei, a seguir, a apresentar as considerações das áreas técnicas sobre o relatório e a vacina, delas retirando fundamentos para a minha decisão.

#### **2.4 Das considerações das áreas técnicas da Anvisa**

Trago aqui a síntese da Nota Técnica nº 66/2021/SEI/GPBIO/GGMED/DIRE2/ANVISA, emitida pela Gerência Geral de Medicamentos e Produtos Biológicos (GGMED), a qual está consubstanciada na apresentação realizada pelo Gerente Geral de Medicamentos e Produtos Biológicos em relação ao relatório técnico emitido pelo Ministério da Saúde da Rússia e que contempla aspectos presentes no referido relatório em confronto com as manifestações técnicas anteriores.

A GGMED reforçou não se tratar de uma avaliação de qualidade, segurança e eficácia de dados da vacina, mas sim quanto aos dados avaliados até o momento e considerando o Relatório Técnico da Rússia.

Sobre os adenovírus replicantes, a área informou que, no relatório da autoridade russa, 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”. O documento informa, ainda, que as normas que determinam a quantidade de adenovírus replicante na vacina Sputnik V estão em total concordância com as recomendações da US-FDA.

Apesar de o relatório fazer menção a recomendações do US-FDA de que 33 RCA a 1000 RCA poderiam ser injetadas no corpo humano, nenhuma referência foi fornecida para estes valores e não foi encontrado guia do US-FDA com tal recomendação. Portanto, não fica claro o racional utilizado pela autoridade russa para aprovar as especificações propostas para a vacina e como a segurança, de tais limites, foi determinada.

O relatório descreve que o produto foi desenvolvido com base em mais de 20 anos de experiência de trabalho com vetores adenovirais e que o desenvolvimento foi baseado em dados obtidos a partir de outras vacinas de adenovírus. No entanto, o relatório não aborda questões críticas do desenvolvimento, como: caracterização de parâmetros de qualidade, impacto das diferenças entre os processos produtivos; avaliação da comparabilidade, mudanças nas metodologias analíticas, mudanças nas especificações e seus respectivos limites, entre outros.

No que se refere à comparabilidade no processo de fabricação, o relatório descreve superficialmente o processo de fabricação e menciona que o escalonamento de biorreatores de 5L até 1.000L foi acompanhado de controle de qualidade do produto acabado e de produtos intermediários. Também menciona a existência de relatório de comparabilidade entre os processos de 5L e 100L e um relatório separado para a escala de 100L e 1000L.

No entanto, o relatório não descreve os parâmetros e critérios utilizados para estabelecer a comparabilidade, não informa quais os lotes avaliados e se seriam da substância ativa, do produto acabado ou ambos e apresenta dados insuficientes de caracterização do produto quanto ao número de lotes, assim como quanto aos parâmetros avaliados pela autoridade Russa.

A GGMed também destacou que o relatório informa que o produto não contém impurezas comuns para vacinas vivas ou atenuadas e que as principais impurezas são controladas no produto, de acordo com as especificações de qualidade na etapa de controle em processo ou no produto acabado. Mas, o relatório não fornece informações sobre remoção ou controle de componentes utilizados no processo de fabricação, além de não apresentar uma avaliação de risco para estabelecer quais seriam os limites tolerados para as impurezas e não demonstrar a eficiência do processo em remover as impurezas.

O relatório da autoridade russa apresentou as especificações do produto acabado e informou a existência de controle de qualidade duplo (realizado pelo Gamaleya e pelo Laboratório Roszdravnadzor Federal Service for Surveillance in Healthcare).

As especificações e controles de qualidade foram baseados na Farmacopeia Russa ou em métodos analíticos internos e, de acordo com o relatório, os parâmetros de qualidade são confirmados por dados de estabilidade e dados de lotes de estudos pré-clínicos e clínicos do medicamento.

Entretanto, o relatório da autoridade russa não descreve se foram apresentadas validações para todas as metodologias internas e se estas estavam de acordo com guias reconhecidos internacionalmente, além de não ficar claro no relatório se testes críticos para determinar a atividade do produto não são realizados (infectividade e avaliação da expressão do transgene de forma direta).

Segundo a autoridade, o perfil de segurança de várias vacinas baseadas em adenovírus recombinantes, desenvolvidas pelo Gamaleya, é comparável. A GGMed informou que o relatório descreve estudos não clínicos conduzidos para avaliação de atividade imunológica e segurança (toxicidade). De acordo com o relatório, foram conduzidos estudos de toxicidade reprodutiva e de biodistribuição.

Não foram apresentadas descrições e análises sobre qual o grau de similaridade que as vacinas descritas em literatura possuem com a Sputnik V para justificar o perfil de segurança. As informações apresentadas sobre os estudos de segurança e toxicidade foram limitadas. Ademais, no relatório não são apresentados dados que demonstrem qual o perfil de biodistribuição e persistência in vivo das partículas virais da vacina Sputnik.

O relatório relata avaliações de quatro estudos clínicos conduzidos com a vacina Sputnik V:

- *Estudo fase 1, 02-Gam-COVID-Vac-2020, um estudo aberto para avaliação de segurança, tolerabilidade e imunogenicidade da vacina Gam-COVID-Vac.*

- *Estudo fase 1, 03-Gam-COVID-Vac Lyo-2020, um estudo aberto para avaliação da segurança e imunogenicidade da vacina liofilizada.*

- *Estudo fase 2, 05-Gam-COVID-Vac-2020, um estudo aberto para avaliação da segurança, tolerabilidade e imunogenicidade em participantes com mais de 60 anos.*

- *Estudo fase 3, 04-Gam-COVID-Vac-2020, um estudo clínico randomizado, duplo-cego, controlado por placebo, multicêntrico em grupos paralelos para avaliação da eficácia, imunogenicidade e segurança da vacina de vetor combinada Gam-COVID-Vac na prevenção da infecção por coronavírus causada pelo vírus SARS-CoV-2.*

De acordo com a GGMed, o relatório conclui que 100% dos voluntários do grupo de vacinação com Sputnik V apresentaram resposta imune estável. Também conclui que a vacina tem eficácia de 91,6% para casos sintomáticos e 100% para prevenção de casos graves. Por fim, conclui que a

vacina em estudo tem um bom perfil de segurança, em particular, sem reações alérgicas graves induzidas pela vacina.

Sobre a imunogenicidade clínica, apenas um subgrupo foi testado e não apresenta o tempo máximo de resultados disponíveis após o esquema de vacinação completo. Também não existe descrição sobre ensaios utilizados para avaliação de respostas imunes e como foram realizadas as validações desses ensaios e não há considerações sobre o poder estatístico aplicado para os resultados do estudo.

O relatório não apresentou a frequência das reações adversas relatadas (raras, incomuns, comuns, muito comuns e não descreveu a metodologia para obtenção dos dados de segurança. Quanto ao estudo de fase 3, estão ausentes informações sobre o desenho, padronização e avaliação dos desfechos de eficácia e segurança, condução do estudo e desvios de protocolo que ocorreram.

Por fim, a GGMed considera que, para atendimento à Lei 14.124/21, para proteção da saúde pública e cumprimento da missão da Anvisa, considerando-se as incertezas técnicas ainda presentes e o cenário da pandemia, a área recomenda a adoção de condicionantes na eventual autorização da importação excepcional, para fins de distribuição e uso em condições controladas pelos estados solicitantes da importação da vacina Sputnik V.

Dessa forma, apresento a seguir os condicionantes propostos pela área técnica:

- Distribuir e utilizar a vacina em condições controladas com condução de estudo de efetividade, com delineamento acordado com a Anvisa e executado conforme Boas Práticas Clínicas, conforme sugerido pelo Ofício CIDSNE/PRESID n. 25/2021 de 25/05/2021;

- Os lotes a serem destinados ao Brasil devem ser provenientes, das plantas produtivas inspecionadas pela Anvisa;

- Lotes importados devem ser aprovados pelo INCQS por meio de análise laboratorial que demonstre a ausência de adenovírus replicante, controle de agentes adventícios, a potência da vacina e também assegure a sua qualidade. É fundamental que sejam disponibilizados os Procedimentos Operacionais Padrão, materiais de referência, protocolos e insumos específicos;

- Contra-Indicação/Restrição de Uso: a vacina não deverá ser utilizada por pessoas com hipersensibilidade a qualquer dos componentes da fórmula, gravidez, lactantes, menores de 18 anos, mulheres em idade fértil que desejam engravidar nos próximos 12 meses, enfermidades graves ou não controladas (cardiovascular, respiratória, gastrointestinal, neurológica, insuficiência hepática, insuficiência renal, patologias endócrinas) e antecedentes de anafilaxia;

- Contra-Indicação/Restrição de Uso: não poderão receber essa vacina pessoas que tenham recebido outra vacina contra Covid-19, febre, HIV, hepatite B ou C, que tenham se vacinado nas 4 semanas anteriores, tenham recebido imunoglobulinas ou hemoderivados 3 meses antes, tenham recebido tratamentos com imunossupressores, citotóxicos, quimioterapia ou radiação há 36 meses antes da potencial vacinação, tenham recebido terapias com biológicos incluindo anticorpos anticitocinas e outros anticorpos;

- Os estados deverão disponibilizar às unidades de saúde as informações de rótulos e bulas, que sejam importantes para o uso correto do produto, no idioma português;

- Os estados deverão estabelecer as ações necessárias para evitar os erros de trocas entre os dois componentes da vacina, devendo haver monitorização e ações contínuas para minimizar o risco e os danos;

- Os estados deverão suspender a importação, distribuição e uso, caso a Anvisa ou a OMS reprovem o uso emergencial da vacina Sputnik V;

- Os estados deverão comunicar amplamente à sociedade que a vacina Sputnik V importada não possui avaliação da Anvisa quanto aos critérios de qualidade, eficácia e segurança.

Por sua vez, a Gerência Geral de Inspeção e Fiscalização Sanitária (GGFIS) emitiu a Nota Técnica nº 80/2021/SEI/COINS/GIMED/GGFIS/DIRE4/ANVISA, a qual também foi consubstanciada na apresentação realizada pela Gerência Geral da área e cujos aspectos principais abordarei a seguir.

A GGFIS destacou que a análise atual teve por base o relatório técnico de aprovação emitido pela Autoridade Russa, o Ofício CIDSNE/PRESID nº 025/2021 enviado pelo Governador do Estado do Piauí e Presidente do Consórcio Nordeste, José Wellington Barroso de Araújo Dias em que apresenta proposições de contingência e Plano de Ação Declaratório.

O relatório técnico de aprovação emitido pela Autoridade Russa afirma que a atuação Regulatória Russa para o registro de vacina atende integralmente os requerimentos recomendados pela OMS e ICH e que o Ministério de Indústria e Comércio Russo é responsável pela emissão dos Certificados de Boas Práticas de Fabricação.

Relatam Inspeção nas plantas: Generium em 14 de Agosto de 2020 e em 09 Fevereiro de 2021; Pharmstandart-UfaVita em 26 de Março de 2021; Medgamal em 25 de Maio de 2018 e 15 Março de 2021, concluindo que as plantas estão autorizadas a fabricar a vacina em seus sites fabris.

Sobre as medidas de contingência propostas no Ofício CIDSNE/PRESID nº 025/2021 – Consórcio do Nordeste, “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.” e “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 GGFIS relatou que, apesar de ser uma medida adicional de controle, ela sozinha não atende integralmente às necessidades identificadas pela área quando da inspeção sanitária (validação da filtração esterilizante) realizada nas empresas fabricantes da vacina, no caso a Generium S.A. e Pharmstandard UfaVita. A garantia da esterilidade é uma abordagem holística.

A área também relatou os achados da inspeção realizada pela Anvisa, por equipe composta por 5 inspetores que realizaram inspeção in loco no período de 19 a 23 de Abril de 2021 nas seguintes plantas: Generium e Pharmstandart-UfaVita, identificando Não Conformidades Críticas com impacto no produto acabado.

Nesse cenário, a GGFIS propôs a adoção de ações de mitigação de risco e condicionantes referentes aos achados de inspeção não abordados no Relatório de Técnico da Autoridade Russa para atendimento aos Guias da OMS ([WHO good manufacturing practices for biological products](#) e [WHO good manufacturing practices for sterile pharmaceutical products](#)):

- Adequação das práticas assépticas para garantir a esterilidade do produto e atendimento do item 7.2 do guia da OMS. A comprovação de adequação pode ser enviada à Anvisa ou Autoridade Russa (declaração de cumprimento);

- Apresentação da conclusão da validação da filtração esterilizante, como um dos componentes do sistema de garantia da esterilidade do Produto, item 5.4 do Guia da OMS ou medida adicional de mitigação de risco;

- Conclusão da Validação de Processo do IFA para atendimento do item 15.1 do Guia da OMS. A comprovação pode ser enviada à Anvisa ou Autoridade Russa (declaração de cumprimento);

- Apresentação do relatório de validação da metodologia analítica de controle de qualidade juntamente à documentação a ser enviada ao INCQS.

Como conclusão, a área informa que a Autoridade Sanitária Russa declara que “segue 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 14.124/2021.

As plantas fabris foram também inspecionadas pela Anvisa com observações confirmando a necessidade de correções para o adequado atendimento aos padrões de qualidade da OMS ou do PIC/S e, neste momento, não é possível concluir pelo atendimento pleno dos requisitos de qualidade preconizados pela OMS. Dessa forma, apresentou sugestões de medidas condicionantes de mitigação de risco que poderiam ser aplicadas no contexto de uma importação excepcional em condições controladas,

considerando o cenário pandêmico no Brasil, onde se verifica escassez de vacinas e insumos; as projeções de evolução da pandemia e a capacidade do sistema de saúde brasileiro.

A Gerência Geral de Monitoramento de Produtos Sujeitos à Vigilância Sanitária (GGMON) emitiu o Despacho nº 77/2021/SEI/GFARM/GGMON/DIRE5/ANVISA, no qual tece as seguintes considerações:

Item 11: Conforme informado no documento, o produto está em uso em 40 países, porém dados de monitoramento pós-vacinação são escassos e indicam fragilidades no processo de farmacovigilância estabelecidos tanto pelo detentor de registro, visto que não foram apresentados dados do uso como resposta ao questionamento levantado. Dados do 10º *Informe de vigilancia de seguridad en vacunas* publicado em 2 de abril de 2021 pelo Ministério da Saúde da Argentina, apontam que a taxa de eventos adversos por 100.000 vacinados é maior para Sputnik V do que de outras vacinas usadas naquele país. Reforça-se que a relação dos países que estão vacinando com Sputnik V sem apresentação dos dados de monitoramento da segurança da vacina nos países listados, não agrega informação para análise pela Gerência Farmacovigilância.

Item 15: no documento russo consta que erros programáticos de trocas entre os dois componentes da vacina não ocorreram na Rússia. A área salienta que a própria organização Mundial de Saúde inclui os erros de vacinação como eventos adversos a serem monitorados pela farmacovigilância dos países signatários, visto que erros ocorrem em todo o mundo. A Argentina afirma, no 10º *Informe de vigilancia de seguridad en vacunas* publicado em 2 de abril de 2021 pelo Ministério da Saúde argentino, que os erros programáticos de trocas entre os dois componentes da vacina Sputnik V estavam entre os principais erros naquele país. Os erros ocorrem e devem ser monitorados. O fato de poder acontecer erros não coloca em cheque a segurança do produto, mas deve haver monitorização e ações contínuas para minimizar o risco e os danos.

Item 30: o documento analisado informa que foram apresentados dados de mundo real sobre a vacina Sputnik V. Não foram apresentados, entretanto, dados consistentes de monitoramento da segurança da vacina nos países que utilizam o produto.

A GGMON também se manifestou sobre os aspectos de farmacovigilância e de monitoramento que poderiam ser utilizados para o acompanhamento do uso da vacina no Brasil por meio da Nota Técnica nº 22/2021/SEI/GFARM/GGMON/DIRE5/ANVISA. A área informa que, diante dos dados limitados de pós-mercado sobre a segurança e a efetividade da vacina Sputnik V, recomenda-se fortemente que sejam adotados integralmente os seguintes mecanismos de monitoramento e prevenção de eventos adversos pós-vacinais:

- Bula e orientações de uso, transporte e condições de armazenamento disponibilizadas em idioma português aos profissionais;

- Adoção de monitorização intensiva: os vacinados devem ser monitorados 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 doses, bem como avaliação e reporte dos resultados;

- 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;

- 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, detalhado, segundo as boas práticas de farmacovigilância;

- 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;

- Comunicação de alertas de segurança: a Anvisa deverá ser comunicada imediatamente de alertas de segurança emitidos por outras autorizadas sanitárias internacionais.

Por fim, a GGMON concluiu que, em caso de autorizada de forma excepcional e temporária, recomenda-se fortemente que as medidas de farmacovigilância mencionadas sejam integralmente adotadas pelos importadores, a fim de possibilitar o adequado monitoramento dos vacinados e a celeridade de medidas sanitárias que visem a segurança dos brasileiros.

A Gerência de Laboratórios de Saúde Pública (GELAS), por meio da Nota Técnica nº 26/2021/SEI/GELAS/DIRE4/ANVISA, ressalta que a [RDC nº 476/2021](#) determina, dentre outros requisitos, que os lotes das vacinas importadas somente poderão ser destinadas ao uso após liberação pelo Instituto Nacional de Controle de Qualidade em Saúde (INCQS), nos termos da RDC nº 73/2008.

Por sua vez, a RDC nº 73/2008 determina que, imediatamente após internalização da carga no país, deve ser protocolado no INCQS (pelo detentor do registro ou importador) a seguinte documentação constante no Anexo II para avaliação pelo INCQS de forma a subsidiar a liberação dos lotes de vacinas:

*"ANEXO II*

*PROTOCOLO RESUMIDO DE PRODUÇÃO E CONTROLE - Informações Gerais 1. Informações dos Ingredientes Biologicamente Ativos, Excipientes e Produtos Terminados (apresentação, composição, número de doses produzidas, número de lote, rastreabilidade do produto deste o lote semente até o produto terminado, dentre outras pertinentes) e suas especificações e controles.*

*2. Todas as etapas dos processos de produção (tais como: cultivo, purificação, inativação e, etc.) e seus respectivos controles de qualidade, além do controle de qualidade do ingrediente biologicamente ativo e do produto terminado (lote final), bem como as especificações de liberação do fabricante, com base nas informações presentes no registro sanitário.*

*3. Extrato SISCOMEX comprovando a liberação de Importação dos lotes de produto pela ANVISA.*

*4. Certificado de Liberação do Lote pela Autoridade Sanitária do País de origem."*

No entanto, cientes da relevância e urgência do interesse público na disponibilização de lotes de vacina contra a Covid-19, e considerando a competência regimental da GELAS em coordenar as ações de vigilância sanitária realizadas pelos laboratórios que compõem a Rede Nacional de Laboratórios de Vigilância Sanitária, a área informou que tem realizado reuniões entre as empresas detentoras/importadoras das vacinas e o INCQS e solicitado o envio ao INCQS, no tempo mais breve possível, da documentação referente ao PROTOCOLO RESUMIDO DE PRODUÇÃO E CONTROLE DE QUALIDADE (PRPCQ) e, se possível, do estudo de estabilidade da vacina, 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.

Por fim, a GELAS informou que, caso as importações sejam aprovadas, a Anvisa encaminhará ofício às Secretarias de Saúde dos Estados de forma a promover o envio imediato da documentação técnica pelo importador ao INCQS. Destacou, ainda, a necessidade do envio pelo importador, no tempo mais breve possível, da documentação, por meio eletrônico ao INCQS, para que, no momento oportuno, essa etapa de análise para a liberação dos lotes da vacina seja superada sem dificuldades. Para tanto, o INCQS designou dois pontos focais, que estão dentre os responsáveis pelas análises: Maria Aparecida Affonso Boller e Ozeias Leitão, para o envio dos documentos em formato eletrônico ([incqs.ntpb@fiocruz.br](mailto:incqs.ntpb@fiocruz.br)) e para eventuais esclarecimentos.

A GGMON também se manifestou em relação ao Ofício CIDSNE/PRESID nº 025/2021, enviado pelo Consórcio Nordeste, por meio do Despacho nº 102/2021/SEI/GFARM/GGMON/DIRE5/ANVISA. A área entende que, além das medidas de monitoramento sugeridas pelo Consórcio, faz-se necessária a apresentação do mapa de distribuição de

cada lote aprovado pelo laboratório oficial. Desta forma, a GGMON compreende que houve o compromisso do Consórcio com as medidas de Farmacovigilância sugeridas pela área técnica. Ainda, sugeriu que haja compromisso do importador em estimular o registro imediato de eventos adversos por parte de profissionais de saúde e cidadãos.

Por fim, a GGMON destacou que o sistema e-SUS Notifica do Ministério da Saúde apresenta elevada sensibilidade para a detecção de eventos adversos pós vacinais, enquanto o sistema VigiMed da Anvisa é mais específico, o que possibilita a atuação sanitária oportuna.

A partir de todo o exposto pelas áreas técnicas desta Agência, minha avaliação será conduzida a fim de considerar todas as observações apontadas e respectivas medidas mitigatórias necessárias. Ademais, acrescentarei à minha análise aspectos de saúde pública que apresentarei adiante.

## 2.5 Do cenário internacional

A vacina possui registro e/ou autorização de uso emergencial concedido por três das autoridades sanitárias listadas no caput do art. 16 da Lei: Ministry of Health of the Russian Federation, da Federação da Rússia; Central Drugs Standard Control Organization (CDSCO), da República da Índia; e Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), da República Argentina.

A vacina Sputnik V está autorizada em 68 países, os quais, em sua maioria, se tratam de países sem tradição de maturidade e robustez regulatórias.

A fim de obter informações sobre o uso da vacina em outros países, a assessoria internacional da Agência enviou o Ofício nº 54/2021/SEI/AINTE/GADIP/ANVISA ao Ministério das Relações Exteriores (MRE). Como resposta, foi recebido o Ofício nº 09116.000921/2021-82 do MRE com as atualizações quanto ao status internacional de imunização com a Sputnik V.

Percebe-se que o cenário global sobre a utilização da Sputnik V não alterou significativamente, desde a última deliberação da Anvisa. Destaco o reporte da autoridade sanitária da Índia, CDSCO; a entidade informou que a segurança, eficácia, imunogenicidade e reatogenicidade da vacina foram avaliados pelo CDSCO juntamente com o comitê de especialistas. O CDSCO avaliou os dados de estudos clínicos submetidos pelo solicitante, incluindo os dados publicados no "The Lancet" e estudos ponte de fase II e fase III conduzidos na Índia com 1.600 participantes. Os dados interinos de segurança e imunogenicidade do dia 42 foram comparáveis com os dados gerados no estudo clínico na Rússia. Com base nos dados submetidos, a autorização para uso restrito em situação de emergência foi concedida.

Na Sérvia, os dados de vacinação com a Sputnik V demonstraram um perfil de segurança elevado, sem registro de eventos adversos sérios, sem relatos de mortes relacionadas à vacinação e sem casos de trombose venosa cerebral observados.

Um outro estudo conduzido pela Universidade Nacional de Córdoba na Argentina (<https://static.poder360.com.br/2021/05/Estudo-Argentina.pdf>) mostrou uma boa resposta na produção de anticorpos IgG contra SARS-CoV-2 na coorte de 285 pessoas imunizadas com a vacina Sputnik V. No dia 14, após a primeira dose da vacina, 85,5% da coorte apresentava anticorpos contra o vírus e no dia 42, após receber a segunda dose, 99,65% apresentavam anticorpos.

Os resultados demonstram a importância de se administrar a segunda dose da vacina para aqueles que não tiveram exposição prévia ao vírus, visto que não apenas a proporção de indivíduos com anticorpos IgG anti S total é maior, mas também o título de anticorpos neutralizantes (AcNT) aumenta significativamente neste grupo no dia 42 pós-vacinação.

O estudo também demonstrou que a vacina Sputnik V tem eficácia de proteção contra a [variante P.1](#) do coronavírus a partir da análise de plasma de 157 pessoas (entre as quais há amostras de indivíduos recuperados de infecção natural por SARS-CoV-2 cepa de tipo selvagem B.1 e de pessoas vacinadas com Sputnik V que tiveram ou não exposição anterior ao vírus). Em todas as categorias avaliadas, observou-se neutralização da variante P.1.

Por fim, destaco ainda que a Anvisa recebeu documento com posicionamento da Comissão Nacional de Segurança em Vacinas (CoNaSeVa) sobre a segurança de vacinas contra a Covid-19. O

documento informa que, desde o início da Campanha Nacional de Vacinação contra a Covid-19 na Argentina, foram notificados, até 9 de abril de 2021, ao Sistema Integrado de Informação em Saúde da Argentina (SIISA), 29.232 eventos supostamente atribuíveis à vacinação e imunização (ESAVI) após a aplicação de 5.493.153 doses das vacinas: Sputnik V 3.414.158 (62%); Covishield 587.816 (10%), Sinopharm 1.295.940 (23,5%) e Oxford University / AstraZeneca 195.239 (3,5%).

O documento reporta que, dos eventos relatados, 99,05% (28.952) foram leves e moderados e 280 (0,95%) foram hospitalizados para avaliação. A vacinação com a Sputnik V foi a primeira a ser implantada na Argentina, dando início à Campanha Nacional em 29 de dezembro de 2020 e é o imunizante mais utilizado até hoje. Houve 25.426 eventos relacionados à vacina Sputnik V (taxa = 744 / 100.000 doses) que consistiam em: febre, dor de cabeça, mialgia, artralgia, reações locais, diarreia, vômito, náusea e alergia. Anafilaxia (0,02%) foi registrada em pessoas com histórico de alergia grave que não tenha sido referido no ato da vacinação. Embora a taxa de eventos após a aplicação da vacina Sputnik V seja alta, a maioria dos eventos foi leve ou moderado e ocorreu nas primeiras 72 horas da aplicação da vacina com recuperação integral, o que representa um perfil de segurança adequado para seu uso.

### 3. DA IMPORTAÇÃO DA VACINA COVAXIN

#### 3.1 Relatório

Analisa-se o pedido de autorização para importação excepcional da vacina Covaxin, nos termos da Lei nº 14.124, de 10 de março de 2021, pelo Ministério da Saúde.

O pedido excepcional de importação está ancorado no Contrato 29/2021 celebrado entre o Ministério da Saúde (MS) e a empresa BHARAT BIOTECH LIMITED INTERNATIONAL, representada pela empresa PRECISA COMERCIALIZAÇÃO DE MEDICAMENTOS LTDA, CNPJ: 03.394.819/0005-00, 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 a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) e o pedido está apoiado na autorização de uso emergencial concedida pela Autoridade Sanitária da Índia.

O pleito ora em análise foi recebido no Sistema Eletrônico de Informações (SEI) da Anvisa no dia 24/05/2021. Aqui cabe destacar que a Anvisa já deliberou sobre pedido anterior do Ministério da Saúde para importação excepcional da vacina Covaxin, por ocasião da Reunião Extraordinária Pública – RExtra 5/2021, realizada no dia 31/3/2021. Na oportunidade, a Diretoria Colegiada decidiu, por unanimidade, negar a autorização excepcional e temporária para importação e distribuição da vacina COVAXIN/BBV152, solicitada pelo Ministério da Saúde, nos termos do voto do relator.

Ao avaliar o pleito anterior de importação da vacina Covaxin pelo Ministério da Saúde, diante da ausência do relatório técnico de avaliação emitido pela autoridade sanitária da Índia, a Anvisa precisou prospectar informações para subsidiar sua deliberação. Nesse sentido, a análise foi baseada nas informações provenientes de processos em curso na Agência, como os pedidos de certificação de Boas Práticas de Fabricação e de condução de estudos clínicos no Brasil. Todos esses dados foram levados em consideração para que a Anvisa pudesse emitir o parecer preconizado pela Lei nº 14.124/21.

Dessa forma, a Anvisa precisou considerar para sua decisão o fato de ter tido acesso à documentação técnica apresentada para análise do Dossiê de Desenvolvimento Clínico do Medicamento (DDCM), protocolado pela empresa Precisa, e a realização de inspeção de registro *in loco* na empresa Bharat Biotech, fabricante da vacina em sua totalidade (substância ativa e produto terminado).

A partir da análise dos dados de qualidade, segurança e eficácia constantes no DDCM, não foi possível, naquele momento, concluir quanto ao perfil de benefício-risco da vacina.

Sobre o cumprimento das Boas Práticas de Fabricação, a empresa fabricante Bharat Biotech International Limited, Índia, foi inspecionada pela Anvisa de 01/03/2021 a 05/03/2021 para a fabricação da Vacina Covaxin (vacina inativada e adsorvida contra SARS-CoV-2). Durante a inspeção, foram constatadas não conformidades e as medidas adotadas pela empresa até aquele momento não

foram suficientes para mitigar os riscos associados às não conformidades apontadas na inspeção. Dessa forma, foi publicado o indeferimento do pedido de Certificação de Boas Práticas de Fabricação de Medicamentos da empresa fabricante Bharat Biotech, conforme Resolução RE nº 1.297, de 29 de março de 2021.

Diante dos fatos expostos, nos termos do Voto nº 99/2021/SEI/DIRE5/ANVISA, a Diretoria Colegiada da Anvisa decidiu, por unanimidade, negar a autorização excepcional e temporária para importação e distribuição da vacina COVAXIN/BBV152, solicitada pelo Ministério da Saúde, no dia 31/03.

Portanto, a decisão anterior foi tecida a partir da análise da documentação do DDCM e do resultado da inspeção de Boas Práticas de Fabricação (BPF) no fabricante da vacina.

Para o presente processo administrativo, foram apresentados os seguintes documentos:

- Ofício contendo solicitação de autorização excepcional para importação de 20.000.000 (vinte milhões) de doses da vacina Covaxin;
- Declaração atestando tratar-se de importação de vacina contra Covid-19 nos termos da Lei 14.124/21 e RDC/ANVISA 476, de 10 de março de 2021 artigo 12 inciso I;
- Comprovação da autorização de uso emergencial da vacina emitida pela autoridade sanitária da Índia;
- Declaração atestando a adoção das estratégias de monitoramento e cumprimento das diretrizes de Farmacovigilância nos termos da RDC/ANVISA 476, de 10 de março de 2021, artigo 12 inciso III e Anexo;
- Comprovação da autorização de uso emergencial da vacina emitida pela autoridade sanitária do México, Cofepris;
- Comprovação do peticionamento do pedido de certificação de Boas Práticas de Fabricação (BPF) referente ao fabricante do insumo farmacêutico ativo (IFA);
- Comprovação do peticionamento do pedido de certificação de Boas Práticas de Fabricação (BPF) referente ao produto acabado;
- Relatório referente ao Plano de Ações corretivas e preventivas necessárias à adequação às Boas Práticas de Fabricação (CAPA);
- Segundo relatório interino referente ao estudo clínico de fase III;
- Declaração da empresa Precisa Medicamentos atestando que todas as doses a serem enviadas ao Brasil estarão em concordância com todas as ações aplicadas ao relatório CAPA, sendo todas produzidas após 15 de abril de 2021 e com validade em acordo com produção, promovendo tempo razoável para aplicação pelo programa PNI do Ministério da Saúde;
- Documentação técnica requerida pelo Guia nº 42/2020.

\* \* \*

Depreende-se que, dos documentos apresentados no novo pedido de importação, não consta o relatório técnico da vacina preconizado pela Lei nº 14.124/21 e pela RDC nº 476/21, da Anvisa.

No entanto, um conjunto robusto de documentos foram apresentados à agência, como contrapartida da ausência do relatório técnico da vacina. Por sua vez, o desenvolvedor realizou sucessivas reuniões de trabalho com as áreas técnicas da Anvisa a fim de tentar sanar as lacunas provenientes da inexistência de tal relatório.

Nesse sentido, o nosso exame inicial se volta a identificar em que medida as lacunas de informação relatadas por mim no dia 31/03 foram superadas. Para melhor compreensão desse caminho, considero ser importante, de forma bastante geral e resumida, apresentar quais os aspectos novos apresentados pelo desenvolvedor da vacina.

Após a decisão da Agência, o Ministério da Saúde e a empresa Precisa Medicamentos permaneceram em tratativas com a Anvisa, realizando reuniões com as Diretorias e áreas técnicas, a fim de superar os motivos que levaram à não anuência da importação no pedido anterior.

Com a Quinta Diretoria, foram realizadas duas reuniões institucionais nos dias 09/04 e 15/04 e três reuniões de pré-submissão, nos dias 16/04, 19/05 e 24/05. Nessas reuniões, tanto aspectos da instrução do processo para autorização de importação, como documentos técnicos novos foram extensivamente debatidos, numa demonstração de boa fé e de esforço técnico do requerente, buscando as adequações necessárias para uma nova submissão.

Ademais, as seguintes reuniões foram realizadas com outras áreas da Anvisa: 07/04/2021 – Reunião ANVISA (DIRE5 e DIRE4) – Pauta: Autorização Excepcional; 19/04/2021 – Reunião GGFIS – Pauta: Nova proposta de CBPF; 29/04/2021 – Reunião GMED – Pauta: DDCM e DEEC; e 30/04/2021 – Reunião ANVISA – Autorização Excepcional.

Após as discussões nas referidas reuniões e diante da ausência do relatório técnico de avaliação emitido pela autoridade sanitária da Índia, a empresa submeteu, por meio dos expedientes nºs 1214929212 e 1219797211 (DDCM) e 1809912212, 1812880217 e 181255429 (Submissão Contínua), a documentação técnica requerida pelo Guia nº 42/2020, que dispõe sobre os requisitos mínimos para submissão de solicitação de autorização temporária de uso emergencial, em caráter experimental, de vacinas Covid-19. A empresa submeteu, também, novos protocolos para certificação de Boas Práticas de Fabricação: para a linha de produtos estéreis, efetuado por meio do expediente nº 1998936/21-0 em 24/05/21, e para o insumo farmacêutico ativo (IFA), efetuado por meio do expediente nº 2014094/21-7 em 25/05/21.

Portanto, no que se refere à certificação de Boas Práticas de Fabricação (CBPF), a empresa realizou as adequações necessárias, as quais culminaram nos novos pedidos de certificação, conforme será descrito adiante.

Ademais, as adequações promovidas pela empresa em relação ao pedido de condução de estudo clínico no Brasil resultaram na anuência do Dossiê de Desenvolvimento Clínico de Medicamento (DDCM) e na anuência em Processo de Pesquisa Clínica de ORPC's para a vacina BBV152, as quais foram publicadas pela Anvisa por meio da Resolução RE nº 1.938, de 13 de maio de 2021. Dessa forma, será possível a Anvisa acompanhar de forma bastante próxima o uso da vacina no Brasil no âmbito do estudo clínico, adotando as medidas sanitárias cabíveis caso necessário.

A solicitação do estudo clínico foi realizada pela empresa Precisa Farmacêutica. A fabricante da vacina é o laboratório Bharat Biotech. O estudo autorizado é de fase 3, randomizado, duplo-cego, controlado por placebo, multicêntrico, para avaliar a eficácia, a segurança, a imunogenicidade e a consistência entre lotes de BBV152, uma vacina de vírion inteiro inativado contra Sars-CoV-2, em adultos com idade igual ou superior a 18 anos de idade.

Ficará a cargo da Sociedade Beneficente Israelita Brasileira Hospital Albert Einstein a responsabilidade por conduzir o estudo clínico no Brasil.

O estudo prevê a aplicação de duas doses, com 28 dias de intervalo. A previsão é de que 4.500 voluntários sejam envolvidos no Brasil, em oito centros de ensaio clínico, incluindo 625 participantes do próprio centro do Hospital Albert Einstein.

Para esta autorização, a área técnica analisou os dados das etapas anteriores de desenvolvimento da vacina, incluindo estudos não clínicos in vitro e em animais, bem como dados preliminares de estudos clínicos em andamento. Os resultados obtidos até o momento demonstraram um perfil de segurança aceitável da vacina.

Também cabe destacar que a empresa já iniciou as tratativas junto ao Instituto Nacional de Controle de Qualidade em Saúde (INCQS) a fim de apresentar toda a documentação requerida pela RDC nº 73/2008 para liberação dos lotes da vacina a serem utilizados no Brasil.

Portanto, pode-se concluir que a desenvolvedora acatou de forma substancial as recomendações e orientações da Anvisa, além de demonstrar avanços de forma ativa durante as tratativas com a Agência.

Diante, contudo, da inexistência de relatório técnico emitido pela autoridade estrangeira, remanesce aspectos a serem considerados nesta avaliação.

Como já antecipei no caso da Sputnik, as incertezas ainda existentes nesta avaliação devem ser sopesadas a partir de outras variáveis, em especial o cenário sanitário e epidemiológico do país na atualidade.

### 3.2 Da vacina Covaxin

A vacina Covaxin foi desenvolvida pela empresa farmacêutica indiana Bharat Biotech em colaboração com o Conselho Indiano de Pesquisa Médica, um instituto de pesquisa biomédica financiado pelo governo, e sua subsidiária, o Instituto Nacional de Virologia.

A Bharat Biotech produz outras 14 vacinas, incluindo para rotavírus, hepatite B, zika vírus e Chikungunya. Quatro das vacinas fabricadas pela empresa (vacina contra poliomielite oral trivalente, vacina contra poliomielite oral bivalente, vacina rotavírus e vacina contra febre tifóide) são pré-qualificadas pela Organização Mundial da Saúde (OMS).

A Covaxin foi aprovada pela primeira vez em 12 de janeiro de 2021 para uso restrito em emergência no modo ensaio clínico. Posteriormente, o modo de ensaio clínico foi dispensado em 11 de março de 2021 e a Covaxin foi aprovada para "uso restrito em situação de emergência de interesse público".

A plataforma de vacina de vírus inteiro inativada é a **plataforma de fabricação mais bem estabelecida para a produção de vacinas**. A Covaxin utiliza essa plataforma clássica para produzir imunidade contra a Covid-19, a partir de partícula viral do SARS-CoV-2 infecciosa completa que consiste em RNA envolto por uma casca de proteína, mas modificada para que não possa se replicar. Isso significa que o [coronavírus](#) é "morto", removendo dele sua capacidade de se replicar no corpo, mas ainda é reconhecido pelo organismo, que pode criar defesas em uma situação segura e preparar-se contra uma infecção real.

A Covaxin se apresenta como um líquido translúcido branco livre de material particulado contendo 6 mcg de Antígeno do Coronavírus Inativado (cepa NIV-2020-770).

A vacina Covaxin é indicada para a imunização ativa para prevenir a COVID-19 causada pelo vírus SARS-CoV-2, em indivíduos com 18 anos ou mais. O uso da vacina deve estar de acordo com as recomendações oficiais.

A vacina deve ser administrada em duas doses no Dia 0 e Dia 28 por via de administração intramuscular (IM).

As contraindicações consistem em: hipersensibilidade a qualquer um dos constituintes da vacina; mães grávidas e lactantes; durante a febre ou infecção grave; e indivíduos menores de 18 anos.

Por sua vez, as seguintes advertências e precauções especiais de utilização devem ser observadas: não administrar por via intravenosa, intradérmica ou subcutânea; como todas as outras vacinas, supervisão e tratamento médico apropriado devem estar sempre disponíveis para tratar quaisquer reações anafiláticas após a imunização; e o vacinado deve permanecer sob supervisão médica por pelo menos 30 minutos após a vacinação.

Antes do uso, a vacina deve ser bem agitada para se obter uma suspensão translúcida esbranquiçada e uniforme. O frasco deve ser verificado visualmente quanto à presença de partículas ou outra coloração, se houver, antes de sua administração.

A vacina deve ser armazenada de 2-8°C e não deve ser congelada. O prazo de validade da vacina é de 6 meses a partir da data de fabricação.

A vacina pode ser apresentada como dose única (0,5 mL) ou como multidoses (5 mL e 10 mL). Após abertura do frasco, a vacina deve ser utilizada o quanto antes e dentro de, no máximo, 6 horas quando armazenada de 2-8°C.

### 3.3 Das considerações das áreas técnicas da Anvisa

A Gerência Geral de Medicamentos e Produtos Biológicos (GGMED) se manifestou por meio da Nota Técnica nº 62/2021/SEI/GPBIO/GGMED/DIRE2/ANVISA, na qual informou que não há estudo de fase 3 concluído para a referida vacina. Foram apresentados para a 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 sob a perspectiva daquela gerência. Também existem estudos clínicos de fases 1 e 2 concluídos, cujos resultados foram publicados.

Informou que a documentação apresentada inclui documento emitido pela Organização Central de Controle de Padrões de Medicamentos/ Diretoria-Geral de Serviços de Saúde do governo da Índia, referente à permissão para fabricar Vacina SARS-CoV-2 Inativada com Vírião Inteiro (BBV152) para uso restrito em situação de emergência, com descrição de aprovação inicial em 03/01/2021 e alterações da permissão em 11/03/2021. Foi também apresentada documentação emitida pela Comissão Federal de Proteção contra Riscos Sanitários, COFEPRIS, do governo do México, de 06/04/2021, referente à autorização emergencial provisória da vacina Covaxin.

A GGMed informou que houve solicitação de realização de ensaio clínico por meio da submissão do DDCM (processo: 25351.259546/2021-59) protocolizado em 30/03/2021 pela empresa Precisa Comercialização de Medicamento LTDA. O DDCM foi anuído, 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 (enviado à empresa por meio do ofício: 1853158210).

O estudo clínico a ser realizado no Brasil é uma continuidade do estudo da Índia. 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 vírião inteiro inativado contra SARS-CoV-2, em adultos ≥18 anos de idade". O estudo tem como objetivo primário avaliar a eficácia de BBV152B versus placebo para prevenir COVID-19 sintomática. O desfecho será por meio da primeira ocorrência de casos de COVID-19 sintomática confirmados virologicamente (RT-PCR positivo). No dia 20/05/2021, foi realizada reunião com a empresa para discussão das condicionantes do Termo de Compromisso relacionadas à parte clínica. De acordo com a empresa, seria realizada a revisão de casos graves e assintomáticos tanto no Brasil quanto na Índia, de modo a categorizá-los também pelos critérios OMS e FDA, com uma posterior análise de sensibilidade.

Não houve solicitação para aprovação de uso emergencial ou registro para a vacina Covaxin até o momento. Dados sobre a vacina Covaxin estão em análise pelo procedimento de submissão contínua.

A GGMed informou não ter conhecimento de alerta referente à qualidade, eficácia e segurança da vacina emitido até o momento.

A apresentação, que há pouco assistimos, sintetiza os principais aspectos apontados pela área técnica, os quais destaco abaixo.

A gerência afirma: que o exame realizado não é uma avaliação de qualidade, segurança e eficácia de dados da vacina; 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; que o tempo de acompanhamento médio declarado era de cerca de 45 dias. Esse tempo é insuficiente uma vez que é consenso internacional um acompanhamento mínimo dos participantes de pelo menos 2 meses para comprovação de perfil de segurança e eficácia; que foram apresentados dados de estudo de estabilidade de longa duração (2-8°C) de até 5 meses para 1 lote de desenvolvimento e de até 3 meses para lotes comerciais. Segundo os documentos apresentados, os testes relacionados ao 6º mês de armazenamento dos lotes comerciais devem ser executados em 05/2021; que há ainda pendência nos estudos clínicos, quanto à disponibilização de resultados-chave para o estabelecimento da relação benefício-risco da vacina Covaxin, especificamente, quanto à avaliação de imunogenicidade e o relatório interino de segurança.

Nesse sentido, a gerência, considerando elemento de proteção à saúde pública e cumprimento da missão da Anvisa, considerando as incertezas técnicas ainda presentes e o cenário da pandemia, recomenda a adoção de condicionantes na eventual autorização da importação excepcional,

para fins de distribuição e uso em CONDIÇÕES CONTROLADAS PELO MINISTÉRIO DA SAÚDE da vacina Covaxin.

Para tanto, sugere: que devem ser apresentados os resultados de imunogenicidade e relatório clínico de segurança, conforme datas declaradas pela representante no Brasil; que os lotes a serem destinados ao Brasil devem ser provenientes das plantas produtivas inspecionadas pela Anvisa; que os lotes importados devem ser aprovados pelo INCQS por meio de análise laboratorial que demonstrem a potência da vacina, o conteúdo antigênico e também assegurem a sua qualidade - é fundamental, ainda, que sejam disponibilizados os Procedimentos Operacionais Padrão, materiais de referência, protocolos e insumos específicos; que se imponha contra-indicação ou restrição de uso - a vacina não deverá ser utilizada por pessoas com hipersensibilidade a qualquer dos componentes da fórmula, gravidez, lactantes, menores de 18 anos, mulheres em idade fértil que desejam engravidar nos próximos 12 meses, enfermidades graves ou não controladas (cardiovascular, respiratória, gastrointestinal, neurológica, insuficiência hepática, insuficiência renal, patologias endócrinas) e antecedentes de anafilaxia; não poderão receber essa vacina pessoas que tenham recebido outra vacina contra Covid-19, que tenham febre, HIV, hepatite B ou C, que tenham se vacinado nas 4 semanas anteriores, tenham recebido imunoglobulinas ou hemoderivados 3 meses antes, tenham recebido tratamentos com imunossupressores, citotóxicos, quimioterapia ou radiação 36 meses antes, tenham recebido terapias com biológicos incluindo anticorpos anticitocinas e outros anticorpos (em resumo, só adultos saudáveis estariam aptos a receber a vacina).

A área condiciona ainda que o Ministério da Saúde: disponibilize às unidades de saúde as informações de rótulos e bulas, que sejam importantes para o uso correto do produto, no idioma português; suspenda a importação, distribuição e uso, caso a Anvisa ou a OMS reprovem o uso emergencial da vacina Covaxin; comunique amplamente à sociedade que a vacina Covaxin importada não possui avaliação da Anvisa quanto aos critérios de qualidade, eficácia e segurança.

A Gerência Geral de Inspeção e Fiscalização Sanitária (GGFIS) se manifestou por meio da Nota Técnica nº 85/2021/SEI/COINS/GIMED/GGFIS/DIRE4/ANVISA, na qual informou ter recebido novos pedidos de certificação para a empresa Bharat Biotech International Limited (Hyderabad/Índia), protocolados através dos expedientes 1998936210 (Linha Estéril), em 24/05/2021, e 2014094217 (IFA), em 25/05/2021. A área também analisou os últimos documentos enviados em 31/05/2021, referentes às não conformidades (NC) restantes detectadas na inspeção de 01-05/03/2021, NC maior nº 1 e NC maior nº 10.

As informações da referida Nota Técnica também foram manifestadas durante a apresentação da Gerente Geral da área e eu apresentarei, a seguir, os principais aspectos.

Para a análise atual, foram considerados os dois novos pedidos de certificação para o IFA Biológico e Vacina, nos quais a empresa apresentou novas evidências relativas às não conformidades que ensejaram a emissão do relatório com resultado Ação Oficial Determinada (AOD) e subsidiaram a decisão anterior da Diretoria Colegiada.

A área destacou que a empresa corrigiu a maioria das não conformidades apontadas pela equipe técnica e apresentou evidências dessas correções, incluindo os itens que ensejaram a negativa anterior, ressaltando que tais itens foram cumpridos integralmente quanto aos requisitos de BPF:

- Inclusão de Teste de Potência específico e controle para impurezas no produto acabado;
- Validação da Inativação Viral no IFA biológico;
- Ajustes na validação da Filtração Esterilizante.

A GGFIS informou que os expedientes 1998936/21-0 e 2014094/21-7 receberam exigências técnicas e foram apresentados dados adicionais referentes aos ajustes sobre a validação da vida útil da resina e controles ao longo de seu reuso. Tal item foi cumprido integralmente quanto aos requisitos de BPF.

Os protocolos e relatórios de validação dos métodos analíticos para quantificação de antígeno (proteína S) para o IFA e determinação da potência (imunogenicidade em camundongos) para a

vacina (produto terminado) foram apresentados. A GGFIS informou que os parâmetros de testes estão conforme a regulamentação. A empresa demonstrou capacidade em executar o programa de validação, dentro dos requisitos de BPF. Os resultados detalhados dos estudos são analisados pela área de registro quando da aprovação. Portanto, esse item foi cumprido integralmente quanto aos requisitos de BPF.

Por fim, a GGFIS conclui 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 a área 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.

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 sobre a vacina por meio do Despacho nº 310/2021/SEI/GGMON/DIRE5/ANVISA, no qual relatou que 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, salientou que não foram obtidos dados de pós-mercado para analisar resultados de segurança após uso na vida real.

A área também informou que não foram encontrados alertas de segurança emitidos por organismos internacionais e que não foram encontrados registros junto à base de dados mundial Vigilize para a vacina Covaxin.

Por fim, a GGMON ressaltou que o momento epidemiológico nacional reforça a necessidade do estabelecimento de estratégias robustas para promover rastreamento 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.

Apesar da escassez de dados relacionados ao pós uso em outros países e da ausência de registros de eventos adversos na base internacional, a área considera 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.

De acordo com a GGMON, 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 fortemente que sejam adotados integralmente os seguintes mecanismos de monitoramento e prevenção de eventos adversos pós-vacinais por parte do Ministério da Saúde, abaixo relacionados:

- Bula e orientações de uso, transporte e condições de armazenamento disponibilizadas em idioma português aos profissionais de saúde;

- Adoção de monitorização intensiva: os vacinados devem ser acompanhados 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 reconhecimento, 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 doses, bem como avaliação e reporte dos resultados;

- 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;

- 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;

- 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;

- Comunicação de alertas de segurança: a Anvisa deverá ser comunicada imediatamente de alertas de segurança emitidos por outras autorizadas sanitárias internacionais;

- 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.

Por fim, a GGMON informou que a Anvisa e o Ministério da Saúde têm trabalhado em estreita colaboração no monitoramento dos eventos adversos pós vacinais, favorecendo a adoção conjunta de medidas sanitárias de forma imediata, quando necessário.

A Gerência de Laboratórios de Saúde Pública (GELAS) se manifestou por meio do Despacho nº 157/2021/SEI/GELAS/DIRE4/ANVISA, no qual informa que a RDC nº 476/21, dentre outros requisitos, determina no Art. 9º que os lotes das vacinas importadas somente poderão ser destinados ao uso após liberação pelo Instituto Nacional de Controle de Qualidade em Saúde (INCQS), conforme a RDC nº 73/2008. E ainda, que cabe ao importador apresentar a documentação ao INCQS para esta liberação.

Por sua vez, a RDC nº 73/2008 determina que, imediatamente após internalização da carga no país, deve ser protocolado no INCQS (pela COADI/MS, detentor do registro ou importador) o PROTOCOLO RESUMIDO DE PRODUÇÃO E CONTROLE (anexo II da RDC) para avaliação pelo INCQS de forma a subsidiar a liberação dos lotes de vacinas.

Assim, cientes da relevância e urgência do interesse público na disponibilização de lotes de vacina contra a COVID-19, a GELAS tem realizado reuniões entre as empresas detentoras/importadoras das vacinas e o INCQS e solicitado o envio ao INCQS, no tempo mais breve possível, da documentação referente ao PROTOCOLO RESUMIDO DE PRODUÇÃO E CONTROLE DE QUALIDADE (PRPCQ) e, se possível, do estudo de estabilidade da vacina, de forma a adiantar a análise.

Em relação à vacina Covaxin, a GELAS realizou reuniões com o INCQS e representantes da empresa Precisa Medicamentos para esta solicitação, nos dias 31/03/21 e 05/05/21.

Diante do exposto, a área esclareceu que, caso a importação em caráter excepcional da vacina Covaxin seja 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. A empresa Precisa Medicamentos está ciente desta necessidade e conforme reuniões realizadas, a empresa 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.

Por fim, a GELAS destacou que 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 no dia 25/05 que está encerrando a validação dos métodos de potência e antígeno, e até o dia 27/05 enviará o retorno a todos os questionamentos do INCQS.

A partir de todo o exposto pelas áreas técnicas desta Agência, minha avaliação será conduzida a fim de considerar todas as observações apontadas e respectivas ações mitigatórias necessárias. Ademais, acrescentarei à minha análise aspectos de saúde pública que apresentarei adiante.

#### **4. DO CENÁRIO EPIDEMIOLÓGICO E SANITÁRIO DO BRASIL**

São incontroversos e notórios o recrudescimento das taxas de contaminação do coronavírus, o aumento do número de internações e de mortes em decorrência da pandemia da Covid-19.

O momento atual vem se mostrando ainda mais dramático diante das evidências científicas de novas cepas, mutações e variantes do Coronavírus.

Em recentes decisões, o Supremo Tribunal Federal tem afirmado, diante do quadro pandêmico, que não é constitucionalmente aceitável qualquer retrocesso nas políticas públicas de saúde (ADI N. 6341, Rel. Min. Marco Aurélio, redator p/acórdão Min. Edson Fachin, Plenário).

A Anvisa, como agente regulador, se coloca nesse contexto, também como agente indutor de políticas. A [finalidade institucional](#) de promover a proteção da saúde da população alcança perspectivas diversas de atuação.

Além das atividades típicas de regulação, a atuação da Anvisa reflete diretamente na condição de saúde da população, pois estamos tratando, na ponta da linha, do adoecimento ou não das pessoas, do seu bem-estar e, sobretudo, da preservação de suas vidas.

O contexto sanitário que o nosso país atravessa nos põe diante da necessidade de viabilizar o maior número de vacinas e medicamentos. Todo esforço se volta ao propósito de amenizar o sofrimento da população, abrandar a angústia dos gestores públicos e combater o esgotamento dos nossos profissionais de saúde.

De acordo com dados disponibilizados pelo Ministério da Saúde em 22/05/21 ([https://susanalitico.saude.gov.br/extensions/covid-19\\_html/covid-19\\_html.html](https://susanalitico.saude.gov.br/extensions/covid-19_html/covid-19_html.html)), o Brasil registra 15.970.949 casos de Covid-19 acumulados (7.600 por 100 mil hab), sendo 76.855 casos novos registrados nas últimas 24 horas. Quanto a óbitos, o Brasil registra 446.309 mortes acumuladas desde o início da pandemia (212 por 100 mil hab) e 2.215 nas últimas 24 horas.

Conforme boletim epidemiológico da Organização Mundial da Saúde (OMS), publicado em 4 de maio de 2021, e o Painel da OMS, o número global de casos da Covid-19 permanece nos níveis mais altos desde o início da pandemia, com mais de 5,4 milhões de novos casos semanais, após nove semanas consecutivas de aumentos. Os novos óbitos nos últimos sete dias continuam em ascendência pela sétima semana consecutiva, totalizando mais de 89.000 mortes. Globalmente, a Índia é o país que apresenta o maior número de novos casos e novos óbitos, nos últimos sete dias. Em seguida à Índia, aparecem Brasil e Estados Unidos da América.

O Brasil, embora tenha 2,7% da população mundial, até 15 de maio respondeu por 9,6% dos casos e 12,9% dos óbitos mundiais por Covid-19. Tendo como referência os dados disponíveis no site *Our World in Data* (<https://ourworldindata.org/coronavirus>) até 15 de maio, dos países com pelo menos 100 mil óbitos acumulados, o Brasil encontrava-se em segundo lugar, com 439 mil mortos, sendo superado apenas pelos EUA, com 587 mil. Os seis países logo abaixo do Brasil eram Índia (283.248), México (220.746), Reino Unido (127.953), Itália (124.497), Rússia (114.619) e França (108.201). Dos novos óbitos por milhão de habitantes, de acordo com a média móvel nos últimos sete dias neste conjunto de países, o Brasil se encontrava em primeiro lugar, com 9,01, sendo seguido pela Índia (3,01), Itália (2,87), Rússia (2,5), França (2,34), EUA (1,81), México (1,58) e Reino Unido (0,13). Analisando os novos óbitos de acordo com a média móvel nos últimos sete dias é possível constatar que, com exceção da Índia, que começou a apresentar um crescimento exponencial de casos no início de abril, todos os outros países listados anteriormente apresentaram tendência de queda. O Brasil, que desde meados de fevereiro vinha apresentando tendência de crescimento de óbitos, e, no período entre 9 de março (1.572 óbitos) e 25 de abril (2.494 óbitos), esteve em primeiro lugar, apresenta, entretanto, um quadro preocupante.

De acordo com a OMS (<https://covid19.who.int/>), considerando-se o número de casos confirmados nos últimos sete dias, o Brasil, com 460.105 casos, aparece em 2º lugar no mundo, atrás apenas da Índia. O mesmo ocorre ao considerarmos os casos confirmados nas últimas 24 horas, em que o Brasil registrou a triste marca de 82.039 casos, também atrás apenas da Índia.

Em número de mortes, o cenário se repete. O Brasil aparece em 2º lugar, atrás da Índia, com cerca de 2.403 mortes diárias. Nos últimos sete dias, a Índia registrou 29.318 mortes por Covid-19, o Brasil registrou 13.677 mortes e os Estados Unidos, que aparecem em 3º lugar, registraram 3.969 mortes. Portanto, é gritante a diferença entre as vidas perdidas diariamente no Brasil e nos demais países do mundo.

O momento pelo qual o Brasil atravessa é absolutamente crítico, com evolução negativa do contexto epidemiológico relacionado à pandemia de SARS-CoV-2, ocupando ainda lugar de destaque entre os países com maior número de casos e mortes cumulativos.

Apesar do esforço por medidas sanitárias em todo o País, com número significativo de cidades, especialmente, capitais, implementando restrições mais rígidas, percebe-se que a adesão da população às medidas eficazes ao controle da disseminação do vírus tem-se demonstrado aquém do esforço necessário à superação do contexto epidemiológico atual.

Não há dúvida de que vivenciamos o pior momento da crise sanitária provocada pela Covid-19.

Os índices de novos casos da doença alcançam patamares muito elevados em todas as regiões, estados e municípios. Parece ter se tornado rotina assistirmos aos números da pandemia nos jornais, anunciando mais de 2.000 vidas perdidas a cada dia, que juntas já somam mais de 450 mil brasileiros e brasileiras levados por essa doença.

Mas não são apenas números, são vidas, famílias, histórias. Após 15 meses de pandemia no Brasil, posso afirmar que não há um cidadão sequer que não tenha sido afetado, seja pela dor, sofrimento, medo, ou mesmo pela séria crise econômica e social resultante dessa pandemia.

Para agravar esse cenário, a projeção de dados sugere 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, alcançando novo pico de mortes em 04 de julho, caso ocorra continuidade do relaxamento de medidas não farmacológicas e permaneça no mesmo ritmo a velocidade da vacinação no país. E a cada rodada estatística vamos para um nível ainda mais alto de contaminação e morte.

Segundo o Instituto de Métricas e Avaliação em Saúde, da Universidade de Washington, nos Estados Unidos, com base nos dados observados até 25 de abril, a projeção de óbitos tende a apresentar uma importante alteração no cenário nacional, entre o outono e o inverno. Estima-se que essa “terceira onda” seja agravada pelo esgotamento social das medidas não farmacológicas e a velocidade da vacinação, alcançando o pico de mortalidade entre os dias 09 de junho e 04 de julho de 2021. Adicionalmente, deve-se considerar a possibilidade de circulação da variante B.1.617 no Brasil, bem como a circulação de outros vírus respiratórios concomitantemente, nesse período. Cabe, ainda, ressaltar que o primeiro pico da pandemia no Brasil se deu justamente nos meses de inverno nas regiões Sul, Sudeste e Centro-Oeste. De acordo com a projeção, o Brasil deve alcançar 575.635 mortes devido à Covid-19 até o dia 1º de agosto de 2021. Alguns especialistas acham que esse número é ainda conservador.

De acordo com o Boletim do Observatório Covid-19 referente ao período de 2 a 15 de maio de 2021, divulgado pela Fiocruz ([https://portal.fiocruz.br/sites/portal.fiocruz.br/files/documentos/boletim\\_covid\\_2021-semanas\\_18-19-red.pdf](https://portal.fiocruz.br/sites/portal.fiocruz.br/files/documentos/boletim_covid_2021-semanas_18-19-red.pdf)), as taxas de incidência, que refletem os casos novos de Covid-19, permanecem em um platô alto. Ao mesmo tempo, nas últimas semanas foi observada uma preocupante mudança nas tendências das notificações por Síndrome Respiratória Aguda Grave (SRAG), que são atualmente em grande parte devido a infecções por Sars-CoV-2. Muitos estados que tiveram redução de casos de SRAG nas semanas anteriores apresentam tendência de reversão ou mesmo um aumento no número de casos. Esse novo padrão epidemiológico pode ser resultado de uma conjunção de fatores como a vacinação de populações de maior risco, uma pequena redução da ocupação de leitos hospitalares, bem como o já sinalizado 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 ritmo ainda lento de vacinação no país e com a introdução de novas variantes do vírus SarsCoV-2 no Brasil, como a B.1.617 identificada inicialmente na Índia. Além disso, a flexibilização de medidas não-farmacológicas pode intensificar a transmissão, com a geração de casos graves e óbitos nas próximas semanas, pressionando os serviços de saúde ainda sobrecarregados e com limitações para reposição de estoques

de medicamentos e insumos. Nesse sentido, é premente a intensificação de ações de vigilância e prevenção em saúde.

De acordo com os números, o ano de 2021 apresenta uma dinâmica da pandemia de maior aceleração da incidência e mortalidade. Além disso, os dados de internação vêm, a cada semana, identificando o rejuvenescimento da pandemia, com deslocamento da curva em direção a faixas etárias mais jovens.

Vale reforçar que o rejuvenescimento, por um lado, pode ser uma expressão da eficácia da vacinação, ao notar uma retração na contribuição de idosos nos casos e óbitos nas semanas mais recentes. Adicionalmente, este diagnóstico significa que as gerações mais jovens, que passam a contribuir de forma mais importante para o cenário da pandemia, passarão a apresentar maior ocorrência de síndromes pós-COVID e situações de COVID longa, comprometendo assim de forma crônica sua qualidade de vida e sua capacidade para atividades cotidianas, incluindo o trabalho.

A mensagem é clara: é preciso olhar para os mais jovens, e incluí-los no plano de vacinação com a brevidade necessária.

O novo Boletim do Observatório Covid-19, divulgado no dia 26/05, alerta para o recrudescimento da pandemia nas próximas semanas. Mostra que houve um aumento das taxas de incidência de casos novos da covid-19 entre 16 e 22 de maio. O boletim ressalta que o aumento no número de internações, demonstrado pelo novo aumento das taxas de ocupação dos leitos de UTI é resultado desse novo quadro da pandemia no Brasil. Esse boletim mostra, também, que, entre os dias 17 e 24 de maio de 2021, as taxas de ocupação de leitos de unidade de terapia intensiva (UTI) de Covid-19 para adultos no Sistema Único de Saúde (SUS) aumentaram ou se mantiveram estáveis, em níveis elevados, em praticamente todo o Brasil. Isso reforçaria a avaliação de que a tendência de queda, que vinha sendo observada até por volta do dia 10 deste mês, se interrompeu.

Ratificando os dados do Boletim da Fiocruz, a análise de dados dos boletins epidemiológicos divulgados pelo governo de São Paulo indica uma aceleração no número de mortes por Covid-19 entre pessoas com 69 anos ou menos. Por outro lado, nas faixas etárias mais velhas as mortes continuam ocorrendo, porém, em uma velocidade menor. Essa inversão da pirâmide de mortes já havia sido detectada pela plataforma SP Covid-19 Info Tracker, ferramenta criada por pesquisadores da USP e da Unesp com apoio da Fapesp (Fundação de Amparo à Pesquisa no Estado de São Paulo) para acompanhar a evolução da pandemia no estado. Os fatores para a inversão podem estar relacionados ao efeito das variantes, especialmente a P1, que começa a provocar impactos mais sérios nas faixas mais jovens, e o avanço da vacinação na categoria dos mais idosos em detrimento dos mais jovens, o que reforça a importância da vacinação.

Sobre o surgimento de variantes, todos os vírus, incluindo o SARS-CoV-2, evoluem com o tempo. Quando um vírus se replica ou faz cópias de si mesmo, às vezes muda um pouco, o que é normal para um vírus. Essas mudanças são chamadas de "mutações". Um vírus com uma ou mais novas mutações é referido como uma "variante" do vírus original. E quando um vírus está amplamente circulando em uma população e causando muitas infecções, a probabilidade de o vírus sofrer mutação aumenta. Quanto mais oportunidades um vírus tem de se espalhar, mais ele se replica – e mais oportunidades ele tem de sofrer mudanças. Dependendo de onde as alterações estão localizadas no material genético do vírus, elas podem afetar as propriedades de um vírus, como a transmissão (por exemplo, pode se espalhar mais ou menos facilmente) ou gravidade (por exemplo, pode causar doenças mais ou menos graves).

Dessa forma, [impedir a propagação do vírus é o objetivo que se impõe, a fim de prevenir mutações que possam afetar a dispersão e virulência do Sars-Cov-2.](#) As medidas atuais para reduzir a transmissão – incluindo lavagem frequente das mãos, uso de máscara, distanciamento físico, boa ventilação e evitar locais lotados ou ambientes fechados – continuam trabalhando contra a disseminação de novas variantes, reduzindo a quantidade de transmissão viral e, portanto, também reduzindo oportunidades para o vírus sofrer mutação.

Contudo, ampliar a imunização é sem dúvida a maneira mais eficiente de não expor as pessoas ao vírus e ao risco de novas variantes. À medida que mais pessoas são vacinadas, espera-se que a

circulação do vírus diminua, o que levará a menos mutações virais.

Atualmente, existem três principais variantes de atenção do SARS-CoV-2 sob vigilância nos países ([WHO weekly epidemiological update on COVID-19 - 4 May 2021](#)):

- VOC 202012/01 (B.1.1.7), comunicada em 14 de dezembro de 2020 por autoridades do Reino Unido, e já identificada em 142 países;

- VOC 501Y.V2 (B.1.35197), comunicada por autoridades da África do Sul em 18 de dezembro de 2020, e já identificada em 97 países;

- VOC P.1 (B.1.1.28.1), identificada inicialmente no Japão, em 9 de janeiro de 2021, em quatro viajantes procedentes do Brasil e que estiveram em Manaus/AM. Dias depois, pesquisadores brasileiros a identificaram em amostras de pacientes em Manaus/AM. Essa VOC já está disseminada em 56 países.

Ademais, em 10 de maio, a OMS declarou como variante de atenção global a linhagem B.1.617, relatada inicialmente na Índia em dezembro de 2020. A modelagem preliminar pela OMS sugere que a variante B.1.617 tem uma taxa de crescimento mais alta do que outras variantes circulantes na Índia, sugerindo um potencial aumento de transmissibilidade, com outras variantes co-circulantes também demonstrando maior transmissibilidade. Essa variante já foi identificada em 49 países nas seis regiões da OMS ([WHO weekly epidemiological update on COVID-19 - 11 May 2021](#)).

No Brasil, a epidemia de SARS-CoV-2 iniciou a partir de duas linhagens, a VOC B.1.1.28 (P1) e a variante B.1.1.33. Através da análise de 217 sequências completas do genoma SARS-CoV-2, no estudo [Genomic monitoring unveils the early detection of the SARS-CoV-2 B.1.351 lineage \(20H/501Y.V2\) in Brazil](#), os pesquisadores observaram prevalência da variante de atenção P1 (Brasil) com 64,05%, seguida da variante B.1.1.28 com 25,34%. Nesse contexto, o aumento da transmissibilidade, que já foi associado às VOC, sugere um maior número de casos positivos, internações e mortalidade observados no Brasil.

O relaxamento das medidas de proteção e a circulação de novas cepas do vírus podem propiciar o agravamento da crise sanitária e social. O recrudescimento da epidemia em diversos estados leva, por sua vez, conforme temos assistido, ao colapso de seus sistemas de saúde. Infelizmente, a baixa cobertura vacinal e a lentidão na oferta de vacinas ainda não permitem que esse quadro possa ser revertido em curto prazo. O atual cenário da crise sanitária vivida pelo país agrava o estado de emergência nacional e exige medidas urgentes e adequadas para sua superação.

As vacinas constituem a ferramenta mais eficaz e barata na batalha contra a Covid-19, com benefícios claros e imediatos para a saúde pública e para preservação das vidas.

As vacinas em uso atualmente no Brasil são: Coronavac/Sinovac, autorizada para o Instituto Butantan, Covishield/Univ.Oxford/Astrazeneca, autorizada para a Fiocruz, e Comirnaty, autorizada para a Pfizer. No dia 31/03/2021, foi aprovada para uso emergencial a vacina da Janssen, mas esta ainda não está disponível para uso no Brasil.

Até o dia 15/05/21, estimava-se terem sido vacinadas 38.719.727 pessoas com a 1ª dose, cobrindo 24,19% da população brasileira a ser vacinada, e 19.153.355 com a 2ª, 11,97%, conforme o Instituto de Comunicação e Informação Científica e Tecnológica em Saúde – ICICT. A população vacinada ainda não impactou globalmente na pandemia no Brasil. Há registros de casos em todos os municípios, atingindo a taxa de 212 óbitos para cada 100 mil habitantes.

Para agravar esse cenário, nos últimos dias, a imprensa noticiou o atraso no fornecimento do insumo farmacêutico ativo (IFA) para fabricação das vacinas Coronavac e Covishield no Brasil, o que pode prejudicar ainda mais o avanço da campanha de imunização. O [Instituto Butantan](#) confirmou que atrasará o cumprimento do contrato para fornecimento de doses da [Coronavac](#) ao Ministério da Saúde devido aos atrasos no envio de insumo proveniente da China. A Fiocruz, por sua vez, também informou que precisaria suspender a produção do imunizante pela falta do IFA. A vacina da Pfizer, dadas as suas características de conservação, possui requerimentos específicos de distribuição e logística, o que dificulta seu uso por todas as regiões do país. Portanto, o que se vê ainda é um cenário de fragilidade no abastecimento de vacinas para imunização da população brasileira.

Ademais, de acordo com a imprensa, o Ministério da Saúde reduziu para 43,8 milhões a previsão de doses de vacinas contra a Covid a serem distribuídas em junho. Anteriormente, a estimativa era de 52,2 milhões de doses. Essa mudança ocorreu, principalmente, devido a dificuldades na obtenção de insumos usados pela Fiocruz para a fabricação da vacina.

Outro ponto de preocupação reside em uma possível necessidade de incremento de 3ª dose de algumas vacinas contra a Covid-19, a fim de aumentar a eficácia do imunizante e ampliar a geração de anticorpos nos vacinados. A dose extra pode ser necessária, também, para aumentar proteção contra as novas variantes. Esse cenário demandaria um aumento expressivo na disponibilização dos já escassos imunizantes, reforçando a importância na ampliação das vacinas disponíveis à população.

O agravamento da pandemia afeta negativamente, também, os serviços públicos brasileiros, em especial os de saúde, e outros setores importantes da economia brasileira.

O conjunto de dados apresentados revela que o Brasil se encontra ainda em um momento de grave crise no enfrentamento da pandemia.

Como sabemos, faltam vacinas, o que, claro, implica saturação do sistema de saúde, mais doentes e, infelizmente, o aumento do número de mortes.

O momento é de crise sanitária sem precedentes na história recente da humanidade e do país.

Tal cenário nos convoca a medidas ordinárias e extraordinárias no enfrentamento da pandemia. Além da cooperação institucional e convergência de esforços, é papel da Anvisa, nesse contexto, e no exercício de suas atribuições, ser agente provedor e indutor de todas as alternativas terapêuticas e soluções vacinais necessárias à contenção da disseminação do vírus e à defesa da saúde da população.

## **5. DAS CONSIDERAÇÕES FINAIS QUE ANTECEDEM O VOTO**

De todo o exposto, percebe-se que estamos sim, diante de uma situação excepcional. Talvez, excepcionalíssima. E, nesses casos excepcionais, podem ser necessárias adequações no modelo tradicional de vigilância sanitária, com o consequente e proporcional fortalecimento dos mecanismos de controle pós-mercado.

Infelizmente, o cenário é de emergência de saúde pública epidemiológica, de caráter nacional, decretada pela Portaria nº 188, de 3 de fevereiro de 2020 pelo Senhor Ministro.

E, corroborando com tal fato, tivemos a edição da Lei nº 14.124, de 10 de março de 2021, que dispõe sobre as medidas excepcionais relativas à aquisição de vacinas e de insumos e à contratação de bens e serviços de logística, de tecnologia da informação e comunicação, de comunicação social e publicitária e de treinamentos destinados à vacinação contra a covid-19 e sobre o Plano Nacional de Operacionalização da Vacinação contra a Covid-19.

Como agentes públicos que somos, no pleno exercício de nossos mandatos nesta Agência, não podemos ignorar este fato superveniente.

Não podemos negar nem diminuir os instrumentos regulatórios vigentes e que foram solidamente construídos para garantir acesso à imunização em um momento de escassez de vacinas.

As informações sobre as incertezas das vacinas são todas públicas desde o dia 17 janeiro de 2021. Ali reconhecemos a importância ainda maior da transparência; ali reconhecemos a necessidade de compartilhar com o país as nossas dificuldades e fragilidades.

Seguiremos assim, em consonância com o que a Lei nº 9.782/99 nos determina: a Agência terá por finalidade institucional promover a proteção da saúde da população, por intermédio do controle sanitário da produção e da comercialização de produtos e serviços submetidos à vigilância sanitária. E entendo ser exatamente isso que estamos fazendo diante da importação excepcional para fins de distribuição e uso da vacina em condições controladas e bem definidas.

O cenário atual da Emergência de Saúde Pública e as projeções para os próximos meses, sobretudo frente ao agravamento da pandemia no nosso País, da manutenção dos altos índices de

mortes diárias e da limitada disponibilidade de imunizantes no mundo, reforçam a urgência na disponibilização de vacinas, indo ao encontro do objetivo do legislador e do interesse público no acesso a vacinas, na preservação de vidas, na diminuição do sofrimento das pessoas e no combate ao vírus.

A vacinação é uma das intervenções de saúde pública mais custo-efetivas e seus benefícios são indiscutíveis, podendo ser exemplificados pela erradicação da varíola e da poliomielite na maioria dos países do mundo. O sucesso da vacinação contra a Covid-19, e sua necessária celeridade, estão intimamente relacionados com a disponibilidade de quantidades de vacinas suficientes para serem aplicadas a toda a população passível de imunização.

Os dados mostram que as chances de ser internado ou morrer com o SarsCoV-2 caem drasticamente depois da imunização completa. As novas variantes do SarsCoV-2, algumas mais transmissíveis, são outro fator de atenção. Ainda não se sabe com precisão se as vacinas disponíveis são capazes de combater todas as novas versões do patógeno. Importante lembrar que a vacinação não busca proteção individual, mas sim coletiva.

Uma vacina com pelo menos 50% de eficácia tem um impacto significativo sobre a doença, tanto em nível individual quanto social. As vacinas submetidas ao crivo da importação superam significativamente esse patamar de eficácia, conforme asseguram as autoridades estrangeiras.

Precisamos falar não apenas da eficácia da vacina, mas também da sua efetividade. A eficácia é um fenômeno individual, mas, em programas amplos de vacinação, os não imunizados são, também, protegidos pelos vacinados. Isso reflete a efetividade da vacina e trata-se de imunidade coletiva. Se a população for coberta pela vacina, ela estará protegida. Ressalto: nenhuma vacina é 100% eficaz, mas dada uma ampla cobertura do processo de vacinação, ela protege a população.

Em publicação científica recente, foi demonstrado que, depois que as pessoas são vacinadas contra a Covid-19, os níveis de anticorpos bloqueadores de infecção em seu sangue são um forte indicador de quanta proteção eles ganharam contra a doença, usando método de modelagem (Khoury, D. S. et al. Nature Med. <https://doi.org/10.1038/s41591-021-01377-8> (2021). A pesquisa mostrou que mesmo a presença de pequenas quantidades desses potentes 'anticorpos neutralizantes' indica que uma vacina é eficaz na proteção contra a Covid-19.

A análise de dados de anticorpos neutralizantes a partir de testes com sete vacinas amplamente utilizadas (mRNA-1273, NVX-CoV2373, BNT162b2, rAd26-S+rAd5-S, ChAdOx1 nCoV-19, Ad26.COV2.S e CoronaVac) mostrou uma forte ligação entre os níveis de anticorpos dos participantes registrados em estudos em estágio inicial e os resultados de eficácia da vacina em estudos em estágio final. Os pesquisadores estimam que uma vacina tenha eficácia de 50%, mesmo que induza níveis de anticorpos 80% inferiores aos encontrados, em média, em uma pessoa que se recuperou da Covid-19.

Os pesquisadores preveem que, como os níveis de anticorpos diminuem com o tempo, as vacinas de reforço podem ser necessárias em cerca de um ano, mas a proteção contra doenças graves pode durar muitos anos, mesmo sem eles. Tais dados reforçam, ainda mais, a importância da imunidade induzida pelas vacinas na proteção da população.

No nosso contexto, o senso de urgência torna-se parâmetro relevante, pois sabemos que, a cada dia, são pelo menos 2.000 vidas perdidas. Nossas avaliações, portanto, refletem a preocupação com o drama da vida real. Estamos mobilizados e guiados por elevado espírito de preservação da vida. Nossos julgamentos estão contaminados pela lógica da sobrevivência humana em nosso país.

Queremos vacinas e medicamentos. Somos uma agência conhecida por viabilizar o acesso. E, no presente caso, precisamos dar cumprimento ao mandamento legal, que nos impôs os critérios a serem adotados para a autorização de importação de vacinas autorizadas em outros países. Não nos cabe questionar o preceito legal. Em situação de guerra, todas as armas visam combater o inimigo e, ao mesmo tempo, salvar vidas.

Sabemos que ainda existem lacunas de informação quanto aos aspectos de qualidade, segurança e eficácia das vacinas Sputnik V e Covaxin. Mas, mesmo diante das incertezas ainda presentes, preciso não apenas considerar o diploma legal que reflete o desejo do legislador em ampliar a

disponibilidade de vacinas e medicamentos contra a Covid-19 no Brasil, como também enxergar o dramático quadro sanitário em que estamos inseridos.

As manifestações das áreas técnicas da Anvisa consideraram, por formação e condicionantes técnicas, a documentação submetida no âmbito de um processo de autorização de uso emergencial ou de registro. Portanto, nossos especialistas se ativeram aos limites de sua atuação ao realizarem uma avaliação robusta de qualidade, segurança e eficácia. No entanto, entendo que, nós diretores precisamos ter uma visão mais ampla desses pedidos de importação, precisamos sopesar na balança do risco-benefício o cenário sanitário e epidemiológico de nosso país, o cumprimento dos dispositivos legais, as ações mitigatórias propostas pelas áreas técnicas relacionadas às lacunas de informação, as responsabilidades do importador. Importante lembrar que, como última etapa no paradigma do risco, temos a avaliação das ações de controle de riscos realizadas, a fim de permitir a tomada de decisão do regulador.

Reforço que no presente Voto não estamos avaliando a autorização de uso emergencial. Também não estamos avaliando o registro sanitário da vacina. Tais avaliações contemplariam uma análise robusta de qualidade, segurança e eficácia. Aqui, estamos avaliando tão somente as circunstâncias para autorizar a importação em caráter excepcional das vacinas, de forma absolutamente controlada, à luz do cumprimento da Lei que trouxe esse instrumento regulatório como mais uma possibilidade no enfrentamento à pandemia.

E repito: o tripé da qualidade, segurança e eficácia que guia nossas decisões, que norteia nosso trabalho, neste caso foi atestado por meio da comprovação do registro ou uso emergencial pela autoridade sanitária internacional, conforme estabelecido pela RDC nº 476/2021.

Somos um país de muitas possibilidades e de riquezas naturais e humanas únicas. Isso, contudo, ainda não nos transformou numa nação rica e plenamente desenvolvida. As desigualdades são a melhor expressão das nossas deficiências. As limitações ainda são enormes.

O nosso gigantismo, a territorialidade continental, é uma variável perene e complexa. Prover medicamentos e vacinas, assegurar leitões, garantir o bem-estar das pessoas em todos os recônditos do país, é um desafio também gigante.

Esse binômio, limitação de recursos/gigantismo nos convoca à reflexão permanente. Tudo para nós acontece em grande escala.

Por sua vez, a verdade é que não conhecemos ainda os exatos rumos dessa pandemia, nem mesmo conhecemos a exata capacidade humana para lidar com todos os desdobramentos que ainda poderão sobrevir, e que devem ser suportados pela humanidade.

A solução farmacológica, heroica, conhecida é vacina. Múltiplas plataformas estão em desenvolvimento, com níveis de maturidade distintos. Plataformas que hoje são aparentemente estruturadas podem se enfraquecer ao longo da caminhada, ao soluço de algum tropeço não esperado.

Temos que lançar mão de alternativas. Não podemos desperdiçar opções vacinais, seja por que temos que considerar os sobressaltos da jornada, seja por que mais opções podem significar também estímulo à produção dessas plataformas em território nacional, como já acompanhamos por notícias recentes.

Essa não é uma decisão sobre vacinas apenas “do hoje”; estamos aqui pensando no amanhã. Pesa o receio de fulminar plataformas que podem vir a ser viáveis; não é inteligente descartá-las.

Nesse sentido, tenho por oportuno, observadas as condicionantes de controle apontadas pelas áreas técnicas, considerar uma utilização controlada, segura e inicial dessas vacinas no Brasil, desde que, dentre outras limitações, restrinja-se o público vacinado, limite-se a importação inicial a um volume pequeno e imponha-se teste laboratorial para certificação dos aspectos relevantes já suscitados neste voto. Nesse formato, ainda, que se estabeleça regime de vigilância capaz de interromper imediatamente a importação e a utilização da vacina.

## 6. DO VOTO

### **6.1 – Processo de importação:**

A Gerência Geral de Portos, Aeroportos, Fronteiras e Recintos Alfandegados (GGPAF) se manifestou por meio do Despacho nº 710/2021/SEI/GGPAF/DIRE5/ANVISA, no qual informou que, de acordo com a RDC nº 476/2021, a importação de vacinas que tenham recebido autorização de uso emergencial por uma das autoridades estrangeiras contempladas na Lei nº 14.124/2021 poderá ser realizada conforme definido em seu art. 16.

Sendo assim, em caso de aprovação da excepcionalidade pela Diretoria Colegiada, caberá ao importador providenciar:

I. Peticionamento eletrônico de importação, nos termos do Capítulo III, Seção I, da Resolução de Diretoria Colegiada - RDC nº 81, de 5 de novembro de 2008;

II. A descrição da mercadoria na licença de importação deve conter a inscrição "AUTORIZADA CONFORME A LEI nº 14.124, DE 2021";

III. Apresentação do comprovante de autorização excepcional e temporária de importação concedida pela Diretoria Colegiada da Anvisa;

IV. Certificado de liberação do lote, incluindo o laudo analítico de controle de qualidade do produto acabado e, quando existir, do diluente, emitido pelo fabricante;

V. Conhecimento de carga embarcada, podendo, na instrução processual inicial, ser apresentada versão preliminar desse documento; e

VI. Licenciamento de importação (LI) registrado no SISCOMEX

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.

Outras orientações sobre os procedimentos e etapas para o peticionamento do processo de importação podem ser obtidas na Cartilha do Peticionamento Eletrônico de Importação - PEI, que pode ser acessada no Portal da Anvisa no seguinte endereço: <https://www.gov.br/anvisa/pt-br/centraisdeconteudo/publicacoes/portos-aeroportos-e-fronteiras/cartilha-pei-usuario-externo-versao-4.3/view>.

Por fim, a área informou que a anuência na importação é concedida para a quantidade de doses descritas no licenciamento de importação (LI), portanto, em caso de importações fracionadas deverá ser realizado um peticionamento para cada LI registrada junto ao Siscomex.

### **6.2 – Obrigações dos requerentes:**

De acordo com a RDC nº 476/2021, são obrigações do importador:

I - responsabilizar-se pela qualidade, eficácia e segurança da vacina a ser importada;

II - assegurar e monitorar as condições da cadeia de transporte;

III - assegurar que a vacina importada esteja com o prazo de validade vigente;

IV - estabelecer mecanismos para garantir condições gerais e manutenção da qualidade da vacina importada e o seu adequado armazenamento;

V - 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;

VI - responsabilizar-se pela avaliação das excursões de temperatura que venham a ocorrer durante o transporte dos produtos importados;

VII - 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;

VIII - criar mecanismos para a realização do monitoramento pós-distribuição e pós-uso da vacina importada e para que os casos de queixas técnicas e eventos adversos identificados sejam informados à Anvisa, por meio dos sistemas de informação adotados;

IX - 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;

X - 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 apenas possui aprovação em agência regulatória sanitária estrangeira; e

XI - apresentar a documentação requerida ao Instituto Nacional de Controle de Qualidade em Saúde (INCQS), nos termos da Resolução de Diretoria Colegiada - RDC nº 73, de 21 de outubro de 2008.

### **6.3 – Condicionantes para importação da vacina Sputnik V:**

I – Todos os lotes a serem destinados ao Brasil devem ser provenientes das plantas produtivas inspecionadas pela Anvisa: Generium e Pharmstandard UfaVita;

II – Todos os lotes a serem destinados ao Brasil devem vir acompanhados dos certificados de análise da etapa de concentrado da vacina e do produto acabado, demonstrando a ausência de RCA;

III – Todos os lotes a serem destinados ao Brasil devem vir acompanhados dos laudos de esterilidade microbiológica;

IV – A vacina deverá ser utilizada apenas na imunização de indivíduos adultos  $\geq 18$  anos e  $< 60$  anos;

V – A vacina não deverá ser utilizada em gestantes, puérperas, lactantes e indivíduos com comorbidades;

VI – Os lotes das vacinas importados somente poderão ser destinados ao uso após análise laboratorial e liberação pelo INCQS;

VII – O requerente 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;

VIII – 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 monitorização e ações contínuas para minimizar o risco e os danos;

IX – O requerente 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;

X – O requerente deverá disponibilizar às unidades de saúde as informações de rótulos e bulas, que sejam importantes para o uso correto do produto, no idioma português. Destaca-se que todas as indicações, contraindicações e restrições de uso constantes neste Voto deverão estar refletidas no documento a ser disponibilizado;

XI – Todos os lotes da vacina a ser fornecida devem atender às condições aprovadas pela autoridade sanitária internacional;

XII – O requerente deverá distribuir e utilizar a vacina em condições controladas com condução de estudo de efetividade, com delineamento acordado com a Anvisa e executado conforme Boas Práticas Clínicas, de acordo com o sugerido pelo Ofício CIDSNE/PRESID n. 25/2021 de 25/05/2021;

XIII – Os eventos adversos graves devem ser comunicados à Anvisa em até 24 horas por meio do sistema VigiMed ou e-SUS Notifica. 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;

XIV – 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;

XV – 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 autorizadas sanitárias internacionais;

XVI – 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;

XVII – A vacina deverá ser distribuída apenas a centros de vacinação vinculados aos Centros de Referência de Imunobiológicos Especiais (CRIEs);

XVIII – 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);

XIX – O requerente deverá requerer dos fabricantes Generium e UfaVita a avaliação do processo fabril e a proposição de alguma medida adicional de mitigação do risco decorrente da ausência da validação da etapa de filtração esterilizante. Esses documentos deverão ser apresentados à Anvisa previamente ao Licenciamento de Importação (LI) e deverão ser analisados e concluídos como adequados pela área técnica previamente ao deferimento do LI;

XX – O requerente deverá apresentar o relatório final de validação do processo de fabricação do Insumo Farmacêutico Ativo Biológico ou declaração da Autoridade Russa de que verificou e aprovou tal documento;

XXI – O requerente deverá apresentar, para adequação das Práticas Assépticas e Teste de Esterilidade da UfaVita, 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. Tais documentos podem ser apresentados diretamente à Anvisa para análise e aprovação previamente ao deferimento do LI ou por meio de declaração da Autoridade Russa de que os verificou e aprovou;

XXII – O requerente deverá apresentar os relatórios de validação de métodos analíticos para os testes de RCA, PCR para identidade dos adenovírus e Elisa para imunogenicidade em camundongos. Tais relatórios podem ser apresentados conjuntamente com a documentação a ser enviada ao INCQS.

Os condicionantes e responsabilidades aqui destacados deverão constar em Termo de Compromisso a ser celebrado entre a Agência Nacional de Vigilância Sanitária – ANVISA, representada pelo Diretor Presidente e pelos Diretores titulares das diretorias que supervisionam as áreas de registro de medicamentos, fiscalização e monitoramento, e respectivos Governadores e Secretários de Saúde, como requisito para o deferimento do Licenciamento de Importação (LI) da vacina.

#### **6.4 – Voto: vacina Sputnik V**

Antes de pronunciar meu voto, reforço que todas as responsabilidades e condicionantes vinculados a esta importação visam garantir, com o mínimo de segurança, o bem maior que aqui tutelamos, a saúde. Daí porque entendo ser IMPRESCINDÍVEL o cumprimento integral pelos requerentes de todos os aspectos aqui destacados.

O que entendo ser razoável e que não haveria quaisquer óbices à sua realização, tendo em vista que estou certo que, assim como nós, os Governadores e Secretários de Saúde estão, igualmente, preocupados com a proteção do cidadão.

Assim, convencido de que estamos dando cumprimento integral à Lei 9.782/99, ao estabelecer a adoção de responsabilidades e condicionantes para autorização da importação excepcional, para fins de distribuição e uso da vacina em condições controladas, ou seja, estamos promovendo a proteção da saúde da população, por intermédio do controle sanitário, além de estarmos cumprindo as disposições da Lei nº 14.124/21 e da RDC nº 476/21, **VOTO** pela aprovação dos pedidos sob exame de autorização para importação excepcional, para fins de distribuição e uso da vacina Sputnik V em condições controladas.

Não obstante, destaco que, para a presente importação, autorizada por força da Lei nº 14.124/21, os aspectos de qualidade, segurança e eficácia da vacina Sputnik V foram atestados por meio do registro concedido pela Autoridade Sanitária da Rússia. Portanto, não foram considerados os aspectos regulatórios ordinários aplicáveis pelas áreas técnicas desta Agência que asseguram a comprovação de qualidade, segurança e eficácia de vacinas para autorização de registro ou uso emergencial no Brasil.

Os requerentes deverão observar os aspectos técnicos contidos neste Voto, assim como as obrigações e os condicionantes destacados. Salienta-se que o descumprimento das disposições contidas na RDC nº 476/21 constitui infração sanitária, nos termos da Lei nº 6.437/77, sem prejuízo das responsabilidades civil, administrativa e penal cabíveis.

As áreas de fiscalização e monitoramento da Anvisa deverão monitorar o perfil de queixas técnicas e eventos adversos associados à vacina importada nos termos deste Voto e adotar as ações de controle, monitoramento e fiscalização sanitária pertinentes.

Destaca-se que, caso o pedido de uso emergencial em análise pela Anvisa ou pela OMS seja negado ou com base em informações provenientes do controle e do monitoramento do uso da vacina Sputnik V no Brasil, ou outras informações técnicas ou científicas que venham a ser de conhecimento desta Anvisa, a Agência poderá suspender a importação, distribuição e uso da vacina importada nos termos da RDC nº 476/21, além de outras medidas que entender cabíveis conforme legislação vigente.

Por fim, destaco que fica autorizada a importação excepcional e temporária dos seguintes quantitativos, correspondentes a doses para vacinação de 1% da população de cada estado, dentro dos cronogramas enviados para o mês de junho/2021: Bahia – 300.000 doses; Maranhão – 141.000 doses; Sergipe – 46.000 doses; Ceará – 183.000 doses; Pernambuco – 192.000 doses; Piauí – 66.000 doses. Justifica-se o referido percentual por se tratar de quantitativo reduzido de doses vacinais, o que, além de permitir o adequado monitoramento e ação imediata caso necessário, não inviabiliza o custo do processo de importação. Ademais, os dados obtidos a partir do uso desses quantitativos servirão de base para decisões vindouras da Agência frente a novas doses a serem importadas.

Após o uso do referido quantitativo, a Anvisa avaliará os dados de monitoramento do uso da vacina, a fim de subsidiar nova deliberação da Agência quanto aos próximos quantitativos a serem importados. Mantido o status probatório para análise de tais pedidos de importação da vacina Sputnik V, a Diretoria Colegiada da Anvisa deliberará sobre os próximos pedidos por meio de Circuito Deliberativo.

#### **6.5 – Condicionantes para importação da vacina Covaxin:**

I – Todos os lotes 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;

II – Todos os lotes a serem destinados ao Brasil devem vir acompanhados dos certificados de análise atestando a realização de teste de potência;

III – Todos os lotes a serem destinados ao Brasil devem vir acompanhados dos laudos de esterilidade microbiológica;

IV – A vacina deverá ser utilizada apenas na imunização de indivíduos adultos  $\geq 18$  anos e  $< 60$  anos;

V – A vacina não deverá ser utilizada em gestantes, puérperas, lactantes e indivíduos com comorbidades;

VI – Os lotes das vacinas importados somente poderão ser destinados ao uso após análise laboratorial e liberação pelo INCQS;

VII – O requerente 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;

VIII – O requerente 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;

X – O requerente deverá disponibilizar às unidades de saúde as informações de rótulos e bulas, que sejam importantes para o uso correto do produto, no idioma português. Destaca-se que todas as indicações, contraindicações e restrições de uso constantes neste Voto deverão estar refletidas no documento a ser disponibilizado;

XI – Todos os lotes da vacina a serem fornecidos devem atender às condições aprovadas pela autoridade sanitária internacional;

XII – Os eventos adversos graves devem ser comunicados à Anvisa em até 24 horas por meio do sistema VigiMed ou e-SUS Notifica. 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;

XIII – O requerente 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;

XIV – O requerente 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 autorizadas sanitárias internacionais;

XV – 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;

XVI – O requerente deverá apresentar periodicamente à Anvisa os dados de estabilidade da vacina na medida em que forem sendo obtidos;

XVII – O requerente deverá apresentar à Anvisa o relatório completo do estudo de fase 3 assim que disponível;

XVIII – O requerente deverá monitorar ativamente os eventos adversos de interesse especial, principalmente aqueles com potencial de serem induzidos pelo uso do novo adjuvante, como reações autoimunes;

XIX – 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;

XX – A vacina deverá ser distribuída apenas a centros de vacinação vinculados aos Centros de Referência de Imunobiológicos Especiais (CRIEs);

XXI – 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).

Os condicionantes e responsabilidades aqui destacados deverão constar em Termo de Compromisso a ser celebrado entre a Agência Nacional de Vigilância Sanitária – ANVISA, representada pelo Diretor Presidente e pelos Diretores titulares das diretorias que supervisionam as áreas de registro de medicamentos, fiscalização e monitoramento, e o Ministro da Saúde, como requisito para o deferimento do Licenciamento de Importação (LI) da vacina.

#### **6.6 – Voto: vacina Covaxin**

Antes de pronunciar meu voto, reforço que todas as responsabilidades e condicionantes vinculados a esta importação visam garantir, com o mínimo de segurança, o bem maior que aqui tutelamos, a saúde. Daí porque entendo ser IMPRESCINDÍVEL o cumprimento integral pelo importador de todos os aspectos aqui destacados.

O que entendo ser razoável e que não haveria quaisquer óbices à sua realização, tendo em vista que estou certo que, assim como nós, o Ministério da Saúde está, igualmente, preocupado com a proteção do cidadão.

Convencido de que estamos dando cumprimento integral à Lei 9.782/99, ao estabelecer a adoção de condicionantes para autorização da importação excepcional, para fins de distribuição e uso da vacina em condições controladas, ou seja, estamos promovendo a proteção da saúde da população, por intermédio do controle sanitário, além da superação dos aspectos que levaram ao indeferimento do pedido anterior de importação excepcional da vacina Covaxin pelo Ministério da Saúde, especialmente no que se refere à anuência para condução de estudo clínico no Brasil e à adequação dos aspectos das Boas Práticas de Fabricação, **VOTO** pela aprovação do pedido sob exame de autorização para importação excepcional, para fins de distribuição e uso da vacina Covaxin em condições controladas.

Não obstante, destaco que, para a presente importação, autorizada por força da Lei nº 14.124/2021, os aspectos de qualidade, segurança e eficácia da vacina Covaxin foram atestados por meio da autorização de uso emergencial concedida pela Autoridade Sanitária da Índia. Portanto, não foram considerados os aspectos regulatórios ordinários aplicáveis pelas áreas técnicas desta Agência que asseguram a comprovação de qualidade, segurança e eficácia de vacinas para autorização de registro ou uso emergencial no Brasil.

O deferimento da Licença de Importação (LI) ficará condicionado à avaliação pela Anvisa da validação do ensaio de quantificação de antígeno (proteína S) para o IFA e determinação da potência (imunogenicidade em camundongos) para a vacina (produto terminado).

O importador deverá observar os aspectos técnicos contidos neste Voto, assim como as obrigações e os condicionantes destacados. Salienta-se que o descumprimento das disposições contidas na RDC nº 476/21 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.

As áreas de fiscalização e monitoramento da Anvisa deverão monitorar o perfil de queixas técnicas e eventos adversos associados à vacina importada nos termos deste Voto e adotar as ações de controle, monitoramento e fiscalização sanitária pertinentes.

Destaca-se que, caso ocorra negativa quanto a eventual pedido de uso emergencial da vacina pela Anvisa ou pela OMS, ou com base em informações provenientes do controle e do monitoramento do uso da vacina Covaxin no Brasil, ou outras informações técnicas ou científicas que venham a ser de conhecimento desta Anvisa, a Agência poderá suspender a importação, distribuição e

uso da vacina importada nos termos da RDC nº 476/21, além de outras medidas que entender cabíveis conforme legislação vigente.

Por fim, destaco que fica autorizada a importação excepcional e temporária do seguinte quantitativo, correspondente a doses para imunização de 1% da população nacional, dentro do cronograma enviado pelo Ministério da Saúde: 4.000.000 doses. Nesse sentido, o Ministério deverá avaliar a necessidade de reserva do quantitativo necessário para aplicação da 2ª dose da vacina. Justifica-se o referido percentual por se tratar de quantitativo reduzido de doses vacinais, o que, além de permitir o adequado monitoramento e ação imediata caso necessário, não inviabiliza o custo do processo de importação. Ademais, os dados obtidos a partir do uso desse quantitativo servirão de base para decisões vindouras da Agência frente a novas doses a serem importadas.

Após o uso do referido quantitativo, a Anvisa avaliará os dados de monitoramento do uso da vacina, a fim de subsidiar nova deliberação da Agência quanto aos próximos quantitativos a serem importados. Mantido o status probatório para análise de tais pedidos de importação da vacina Covaxin, a Diretoria Colegiada da Anvisa deliberará sobre os próximos pedidos por meio de Circuito Deliberativo.



Documento assinado eletronicamente por **Alex Machado Campos, Diretor**, em 04/06/2021, às 18:47, 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](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 **1477203** e o código CRC **1BEBC7A8**.