

**VOTO Nº 66/2021/SEI/DIRE2/ANVISA**

Processo nº 25351.911708/2021-71

Solicitação de autorização excepcional e temporária para importação e distribuição de vacinas pelos estados brasileiros.

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

Relator: Meiruze Sousa Freitas

1. Relatório

Trata-se de solicitações de autorização excepcional e temporária para importação da vacina imunizante para Covid-19, a Sputnik V, nos termos da Lei 14.124, de 10 de março de 2021.

Desde a publicação da referida norma, a Anvisa já recebeu, pelo menos até a data de 1º de abril de 2021, 10 solicitações de autorização para importação da vacina Sputnik V.

A primeira solicitação de autorização de importação foi do estado da **Bahia (BA)**, no dia **26 de março**, com uma importação total de 9.770.280 doses, escalonadas para os meses de abril, maio, junho e julho de 2021.

No dia **29 de março**, os estados do **Acre (AC)**, **Rio Grande do Norte (RN)**, **Maranhão (MA)**, **Mato Grosso (MT)** também entraram com pedido de autorização de importação. Em conjunto, as solicitações dos estados somam 6.740.710 doses de vacinas, também escalonada para os meses de abril, maio, junho e julho de 2021.

No dia **30 de março**, a Anvisa recebeu a solicitação dos estados do **Piauí (PI)**, **Ceará (CE)** e **Sergipe (SE)** com um total de 8.155.220 doses, também escalonadas para os meses de abril, maio, junho e julho de 2021.

O estado de **Pernambuco (PE)** entrou com solicitação de importação no dia **31 de março** para importar 4.000.000 de doses, escalonadas para os meses de abril, maio, junho e julho de 2021.

Em **1º de abril**, o estado de **Rondônia (RO)** solicitou autorização para importar 937.590 doses de vacinas, escalonadas para os meses de abril, maio, junho e julho de 2021.

Ao todo, os 10 pedidos de autorização excepcional de importação totalizam 29.603.800 doses de vacinas da Sputnik V, e abrangem sete estados do Nordeste (BA, SE, PE, RN, CE, MA, PI), dois estados do Norte (AC, RO), e um estado do Centro-Oeste (MT), cujas solicitações foram analisadas no âmbito da Lei 14.124/2021.

2. Análise

Destaco, inicialmente, que a Lei 14.124, de 10 de março de 2021, que dispõe sobre as medidas excepcionais relativas à aquisição de vacinas e de insumos relacionados à Covid-19, entre outras disposições, autorizou ao poder público estabelecer ato regulamentar próprio com vista a possibilitar a contenção da pandemia no país.

Para tanto, deve-se mencionar neste Voto a edição dos dois atos normativos editados pela Anvisa nos termos da referida Lei: **a RDC nº 476**, de 10 de março de 2021, que estabelece os procedimentos e requisitos para submissão de pedido de autorização excepcional e temporária para importação e distribuição de medicamentos e vacinas contra Covid-19; e **a RDC nº 475**, de 10 de março de 2021, que estabelece os procedimentos e requisitos para submissão de pedido de autorização temporária de uso emergencial (AUE), em caráter experimental, de medicamentos e vacinas para Covid-19, ambas as normas editadas para o enfrentamento da emergência de saúde pública de importância nacional decorrente do surto do novo coronavírus (SARS-CoV-2).

Importante mencionar que a Agência também regulamentou a dispensa de registro na Anvisa e o procedimento de importação para as vacinas adquiridas pelo Ministério da Saúde, no âmbito do Instrumento de Acesso Global de Vacinas para Covid-19 (Covax Facility), a Resolução RDC nº 465 de 09 de fevereiro de 2021. Relembro que essa decisão foi amparada nos fundamentos da convergência regulatória com requisitos técnicos da Organização Mundial da Saúde e pela participação dos especialistas da Anvisa no grupo da OMS, que avalia vacinas contra Covid-19. Aqui, registro que a vacina Sputnik V também se encontra sob avaliação do grupo da OMS, análise que também conta com a participação dos servidores da Agência.

Embora a Lei nº 14.124/2021 traga, de maneira ampla, a competência da Anvisa sobre o uso emergencial e a de autorização excepcional para importação, as duas normas (RDC 475/21 e RDC 476/21) especificam os requisitos, os procedimentos e os documentos necessários à demonstração de que os produtos objetos das normas atendam a padrões mínimos de qualidade, de eficácia e de segurança estabelecidos pela Organização Mundial da Saúde - OMS, ou pelo Conselho Internacional de Harmonização de Requisitos Técnicos para Registro de Medicamentos de Uso Humano - ICH e pelo Esquema de Cooperação Internacional em Inspeção Farmacêutica - PIC/S.

De todo modo, devo registrar, em linhas gerais, que a lei 14.124/2021 trouxe em seu art. 16, que a Anvisa, por meio de ato regulamentar próprio, oferecerá parecer sobre a autorização excepcional e temporária para a importação e a distribuição de quaisquer vacinas e medicamentos contra a Covid-19, com estudos clínicos de fase 3 concluídos ou com os resultados provisórios de um ou mais estudos clínicos, desde que registrados ou autorizados para uso emergencial por, no mínimo, uma das autoridades sanitárias estrangeiras relacionadas na norma, e autorizados à distribuição em seus respectivos países; que para a avaliação das referidas solicitações, a Agência poderá requerer, fundamentadamente, a realização de diligências para complementação e esclarecimentos sobre os dados de qualidade, de eficácia e de segurança de vacinas contra Covid-19; e que o relatório técnico da avaliação das vacinas contra Covid-19, emitido ou publicado pelas autoridades sanitárias internacionais, deverá ser capaz de comprovar que a vacina atende aos padrões de qualidade, de eficácia e de segurança estabelecidos pela OMS ou pelo ICH e pelo PIC/S.

Destaco, também, que a análise da vacina Sputnik V aqui na Anvisa, tanto na autorização de uso emergencial, quanto na autorização de importação, vem nos impondo enormes desafios, sobretudo relacionados ao acesso aos dados referentes aos aspectos de qualidade, segurança e eficácia. Isso, porque as documentações não foram entregues ou estão incompletas, além do fato do relatório da autoridade russa para concessão do registro da vacina não ser público e não ter sido, até o momento apresentado nos autos, bem como não constam os relatórios técnicos emitidos pelas duas autoridades (Argentina e Índia) previstas na Lei nº 14.124/2021 e nas demais 59 (cinquenta e nove) autoridades.

Os protocolos de autorização de importações submetidos pelos estados não trazem dados ou informações relativas ao uso emergencial em outros países que suportem que os parâmetros mínimos da tríade, qualidade, eficácia e segurança foram atendidos.

Antes de prosseguir, para melhor ilustrar a tecnologia da vacina Sputnik V, faço um pequeno recorte para falar que os adenovírus possuem uma gama de hospedeiros e podem causar infecções em humanos, como infecções leves do trato respiratório e gastrointestinal. No entanto, as infecções induzidas por adenovírus podem ser fatais em pessoas imunocomprometidas ou em pessoas com distúrbios respiratórios ou cardíacos pré-existentes.

Descoberto em 1953, o adenovírus foi batizado em homenagem ao primeiro isolamento de tecidos adenoides humanos. Os cientistas começaram a criar vetores virais na década de 1970 e, além de serem usados em vacinas, os vetores virais também têm sido estudados para terapia gênica, para tratamento de câncer e para pesquisas em biologia molecular. Durante décadas, centenas de estudos científicos de vacinas de vetores virais foram realizados e publicados em todo o mundo.

Segundo os pesquisadores, existem vários benefícios do uso de vetores adenovírus para a transferência de antígenos virais em células hospedeiras para desencadear as respostas imunes desejadas. Uma vez que os adenovírus possuem genoma relativamente grande, bem caracterizado e podem ser fáceis de manipular geneticamente, inibindo a sua replicação viral em humanos por modificações genéticas, pode-se inferir por meio de estudos que as vacinas baseadas em adenovírus são geralmente seguras e apresentam poucos efeitos colaterais, desde que não sejam negligenciadas as diretrizes técnicas para o seu desenvolvimento e controle.

Segundo os especialistas, outra grande vantagem das vacinas baseadas em adenovírus é a sua capacidade de induzir respostas imunes inatas e adaptativas fortes e sustentadas. Em particular, os adenovírus podem induzir respostas imunes humoral e as mediadas por linfócitos T CD4 e T CD8, o que os tornam vetores candidatos apropriados para o desenvolvimento de vacinas contra patógenos que são eliminados principalmente pelo sistema imunológico baseado em respostas celulares.

A vacina contra o coronavírus, conhecida como ChAdOx1 nCoV-19 ou AZD1222, foi desenvolvida pela Universidade de Oxford e AstraZeneca para tratar a síndrome respiratória aguda grave da infecção pelo novo coronavírus (SARS-CoV-2). Nesta vacina, uma versão modificada de um adenovírus de chimpanzé (ChAdOx1) é usada e, conforme exposto pelo Centro de Controle e Prevenção de Doenças (CDC/EUA), este adenovírus, modificado e carregando no seu interior o material genético do SARS-CoV-2, entra nas células humanas, mas não se replica no seu interior, apenas usa a estrutura da célula humana para produzir a proteína Spike, que só é encontrada na superfície do vírus que causa Covid-19. Em seguida, a célula humana expõe a proteína Spike na superfície da sua membrana, o que resulta na ativação do nosso sistema imunológico com a produção de anticorpos e também ativa outras células para combater o que o nosso organismo reconhece como se fosse uma infecção. No final desse processo, nosso corpo aprende a reconhecer e nos proteger contra futuras infecções causadas pela Covid-19. Assim, para testar essa hipótese e confirmar a eficácia e segurança, a vacina de Oxford passou por estudos pré-clínicos, ensaios clínicos fase 1 e 2, e conduziu ensaios clínicos multicêntricos na fase 3. Inclusive, os ensaios clínicos fase 3 foram executados no Brasil após anuência da Anvisa e do sistema CEP/CONEP, que avalia os requisitos da ética em pesquisa em humanos.

Os processos foram protocolados nesta Agência e, após rigorosa avaliação técnica dos dados apresentados, a autorização de uso emergencial, bem como o registro sanitário foram concedidos pela Anvisa, permitindo a conclusão, até o momento, que os benefícios da proteção superam os riscos das graves consequências de se adoecer com a Covid-19. Em fevereiro de 2021, as versões da referida vacina produzida na Índia e na Coreia do Sul obtiveram aprovação para uso emergencial pela Organização Mundial da Saúde (OMS). Outra vacina contra o SARS-CoV-2, a vacina da Janssen, baseada em adenovírus, trilhou um caminho semelhante ao da vacina de Oxford e teve a aprovação da autorização de uso emergencial pela Anvisa. Destaco que, em conformidade com os ditames da transparência e do interesse público, todas as decisões da Anvisa foram públicas com relatórios e pareceres técnicos da decisão disponibilizados no portal eletrônico da Anvisa, acessíveis para o controle da sociedade em geral, da comunidade científica e por autoridades de outros países.

A vacina Sputnik V que também utiliza a tecnologia do adenovírus, não teve estudo clínico conduzido no Brasil, bem como não teve ensaios clínicos fase 3 multicêntricos, que são estudos em humanos conduzidos em múltiplos países. Até o momento, a Anvisa não possui os dados técnicos mínimos que permitam a aprovação da autorização de uso emergencial e por este motivo o processo encontra-se em diligência à empresa solicitante.

A vacina Sputnik V foi desenvolvida pelo Centro Nacional Gamaleya de Epidemiologia e Microbiologia da Rússia, um dos institutos científicos mais renomados e respeitados da Rússia. A vacina é composta por dois vírus diferentes pertencentes à família dos adenovírus, Ad26 e Ad5. Esses adenovírus foram modificados para conter o gene responsável pela produção da proteína spike do SARS-CoV-2, projetados para que não se reproduzam no corpo humano e não causem doenças.

Com o propósito de atingir resultados melhores e de longo prazo, a vacina Sputnik V requer duas doses utilizando dois adenovírus separados. O Ad26 é usado na primeira dose e o Ad5 é usado na segunda dose, ambos com aplicação intramuscular.

Especificamente sobre o uso emergencial da vacina Sputnik V, devo esclarecer que em março de 2021 a Anvisa concluiu a etapa de avaliação preliminar (triagem documental) e identificou a ausência de documentos previstos na Lei nº 14.124/2021, na RDC nº 475/2021 e no Guia nº 42/2020. Neste contexto, **foi dada continuidade da análise das informações submetidas**, bem como foi solicitado complementações dos dados e informado à requerente da suspensão da contagem de prazo.

Conforme mencionado anteriormente, as principais incertezas em relação à Sputnik V giram em torno dos requisitos de qualidade e segurança, e tais incertezas permanecem em relação à vacina Sputnik V quando das análises dos pedidos de autorização excepcional e temporária para importação, submetidos à Anvisa pelos estados, no âmbito da RDC 476/2021 e da Lei nº 14.124/21.

Neste aspecto, a Agência emitiu diligências para os importadores, solicitando dados e informações que possam sanar tais incertezas, uma vez que os processos de autorização de importação carecem de informações para subsidiar as análises e decisões da Anvisa.

Aqui, não posso deixar de registrar os esforços da assessoria internacional desta Agência (AINTE) na tentativa de obter informações técnicas necessárias para suprir eventuais lacunas de informações notadamente a ausência do "relatório técnico da avaliação das vacinas" disposto na Lei. A AINTE tem tomado diversas iniciativas, como: a) transmissão de pedidos de informações às autoridades da Rússia, da Argentina, do México e da Índia, mas sem respostas conclusivas; b) manutenção de reuniões com a Agência Europeia de Medicamentos (EMA), a qual relata dificuldades de acesso às informações técnicas necessárias para sua avaliação, situação que ensejou o agendamento de missões de inspeção de boas práticas clínicas e boas práticas de fabricação nos meses de abril e maio; c) busca de informações sobre eventos adversos nos países que estão utilizando a vacina, mas não foram encontrados dados significativos de monitoramento; d) participação de servidores no processo de avaliação da vacina pela OMS, bem como realização de reuniões de coordenação com a OMS; e) realização de interlocução com o Ministério das Relações Exteriores, tanto em Brasília, quanto com a Embaixada do Brasil em Moscou, em busca de apoio para a obtenção de informações; f) tentativas de contatos em alto nível com as autoridades reguladoras russas, com o objetivo de lograr acesso às informações pendentes; e g) avaliação, preparação e realização da missão de inspeção da Anvisa à Rússia.

Até o momento, o que sabemos é que, em 04 de março de 2021, a Agência Europeia de Medicamentos iniciou a revisão da vacina Sputnik V Covid-19. A EMA informou que avaliará os dados assim que estes estiverem disponíveis para decidir se os benefícios superam os riscos. A revisão contínua seguirá até que as evidências suficientes estejam disponíveis para o pedido formal de [autorização de comercialização](#). Em abril e maio, está previsto que a EMA, junto com a OMS, fará inspeções de boas práticas clínicas e boas práticas de fabricação na Rússia.

Ao mesmo tempo em que encontramos tais desafios, a utilização da vacina Sputnik V tem se ampliado em diversos países, em diferentes regiões, e somam 62 países, como: Angola, Antígua e Barbuda, Argélia, Argentina, Armênia, Azerbaijão, Bahrain, Belarus, Bolívia, Bósnia e Herzegovina, Cazaquistão, Cisjordânia, Congo, Djibouti, Egito, Emirados Árabes, Eslováquia, Filipinas, Honduras, Gabão, Gana, Guatemala, Guiné, Guiana, Honduras, Hungria, Índia, Irã, Iraque, Jordânia, Laos, Líbano, Líbia, Macedônia, Mali, Maurício, México, Moldávia, Mongólia, Montenegro, Marrocos, Myanmar, Namíbia, Nicarágua, Paquistão, Panamá, Paraguai, Quênia, Quirguistão, Rússia, San Marino, Sri Lanka, S. Vicente e Granadinas, Servia, Seychelles, Síria, Tunísia, Turcomenistão, Uzbequistão, Venezuela, Vietnã, Zimbábue. (conforme COVID19 Vaccine Tracker <https://covid19.trackvaccines.org/vaccines/12/>). Todavia, muitos dos países citados concederam autorização sem que tenha sido realizada avaliação por suas autoridades regulatórias, também não há publicações dos relatórios técnicos que embasaram a decisão dessas autoridades.

Em 12 de abril, a Índia, o país mais populoso do mundo, concedeu autorização de uso emergencial para a vacina Sputnik V, após resultados do estudo clínico de Fase 3, realizado naquele país. Segundo o Controlador Geral de Drogas da Índia, a Sputnik V será a terceira vacina a ser usada no país contra o novo coronavírus, somando a outras duas vacinas, a Covaxin da Bharat Biotech e Covishield do Serum Institute of India (SII).

Esta disseminação do uso da vacina Sputnik V, ainda que sem relatórios técnicos públicos, acrescida da falta de informações presentes nos autos que comprovem sua qualidade, segurança e eficácia, tem dificultado as decisões assertivas sobre as solicitações de autorização de importação excepcional e temporária por parte dos estados e municípios brasileiros, oportunidade conferida aos entes federativos por meio das supracitadas Lei nº 14.124/2021 e da RDC nº 476/2021. Assim, registro que a ausência dessas informações me fez buscar outros elementos para melhor compreensão, de forma que pudesse nortear a minha avaliação dentro da legalidade, circundando o escopo restrito à liberação de importação de cada lote, e, acima de tudo, frente ao interesse público.

Nestes termos, devem ser avaliados previamente aspectos de importação: avaliação de benefício-risco considerando as informações disponíveis quanto à qualidade, segurança e eficácia para a importação em caráter excepcional e temporária; avaliação quanto às informações disponíveis acerca do cumprimento de Boas Práticas de Fabricação; avaliação das informações disponíveis em âmbito nacional e internacional para controle de risco relativo a questões de Farmacovigilância; promoção de diálogo entre o Instituto Nacional de Controle de Qualidade em Saúde (INCCQS) e importadores, de modo que encaminhem ao Instituto no tempo mais breve possível, toda a documentação técnica necessária para subsidiar a análise de liberação prevista na norma; avaliação da regularidade do importador no que concerne à autorização de funcionamento; além de avaliar se o relatório técnico emitido pela autoridade é capaz de comprovar que a vacina atende aos padrões de qualidade, segurança e eficácia estabelecidos pela OMS ou pelo ICH e pelo PIC/S.

Em específico, a importação de produto já registrado por autoridades sanitárias estrangeiras deve observar as condições elencadas no art. 10 da RDC nº 476/2021, devendo o produto ter sido registrado por, no mínimo, uma das seguintes autoridades sanitárias internacionais e autorizado à distribuição em seus respectivos países:

- I - Food and Drug Administration (FDA), dos Estados Unidos da América;
- II - European Medicines Agency (EMA), da União Européia;
- III - Pharmaceuticals and Medical Devices Agency (PMDA), do Japão;
- IV - National Medical Products Administration (NMPA), da República Popular da China;
- V - Medicines and Healthcare Products Regulatory Agency (MHRA), do Reino Unido da Grã-Bretanha e Irlanda do Norte;
- VI - Federal Service for Surveillance in Healthcare, da Federação da Rússia;
- VII - Central Drugs Standard Control Organization (CDSCO), da República da Índia;
- VIII - Korea Disease Control and Prevention Agency (KDCA), da República da Coreia;
- IX - Health Canada (HC), do Canadá;
- X - Therapeutic Goods Administration (TGA), da Comunidade da Austrália;
- XI - Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), da República Argentina;

XII - Outras autoridades sanitárias estrangeiras com reconhecimento internacional e certificadas, com nível de maturidade IV, pela Organização Mundial de Saúde (OMS) ou pelo Conselho Internacional para Harmonização de Requisitos Técnicos para Registro de Medicamentos de Uso Humano (International Council for Harmonization of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use - ICH) e pelo Esquema de Cooperação em Inspeção Farmacêutica (Pharmaceutical Inspection Co-operation Scheme - PIC/S).

Todavia, a condição de ter sido registrada por autoridade estrangeira não é, por si só, suficiente para a autorização excepcional de importação por parte da Anvisa, que analisará se a vacina objeto da importação possui estudos clínicos de fase 3 concluídos ou com resultados provisórios de um ou mais estudos clínicos; observará a qualidade, segurança e eficácia atestadas por meio da comprovação do registro pelas autoridades sanitárias internacionais definidas acima e o relatório técnico da avaliação da vacina, entre outros.

É neste sentido que, tanto a Lei nº 14.124/2021, quanto a RDC nº 476/2021, estabeleceram que a Agência poderá requerer, fundamentadamente, a realização de diligências para complementação e esclarecimentos sobre os dados de qualidade, de eficácia e de segurança das vacinas.

As diligências realizadas pela Anvisa, no âmbito das análises de autorização excepcional de importação da vacina Sputnik V, giram em torno da carência de dados e informações relacionadas aos aspectos técnico-sanitários da Sputnik V como, dados que demonstrem qualidade, segurança e eficácia atestadas por meio da comprovação do registro pelas autoridades sanitárias internacionais definidas; Licenciamento de importação (LI) registrado no sistema SISCOMEX, documento que permite verificar a origem da vacina e dados do fabricante, não sendo possível afirmar se é proveniente de um dos locais de fabricação constantes do certificado do registro do produto; falta de relatório técnico de avaliação das vacinas contra Covid-19, emitido ou publicado pelas autoridades sanitárias internacionais; e documento que ateste que os fabricantes atendem e seguem as diretrizes internacionais das Boas Práticas de Fabricação; também, encontram-se aspectos relacionados a informações afetas aos entes federados como, por exemplo, ausência de declaração que ateste a adoção das estratégias de monitoramento e cumprimento das diretrizes de farmacovigilância; e falta de declaração assinada pelo chefe do Poder Executivo e pelo Secretário de Saúde que ateste o descumprimento do Plano Nacional de Operacionalização da Vacinação contra a Covid-19 ou daquele que vier a substituí-lo, no caso da importação ser realizada por Estados, Municípios e pelo Distrito Federal.

Na prática, são as análises técnicas sobre os estudos e documentos técnicos que devem ser submetidos à Anvisa que permitem ponderar o benefício versus risco da utilização da vacina na população brasileira, e, neste íterim, reconheço a necessidade de que tais dados sejam submetidos à Anvisa, para que essas análises possam ser realizadas, para uma tomada de decisão com vista à mitigação de tais riscos. Reconheço também os esforços que a Agência tem imprimido para sensibilizar os entes federados a buscarem e apresentarem dados que nos permitam concluir pelas condições mínimas de qualidade, segurança e eficácia da vacina Sputnik V, conforme objetivaram as duas reuniões realizadas nos dias 06 e 07 de abril de 2021.

A missão à Rússia, autorizada no último dia 09 de abril, que ocorreu no período de 19 a 23/04/2021, para verificação do cumprimento das diretrizes sanitárias de fabricação da vacina Sputnik V, também representa o contínuo esforço da Agência para garantir a entrada de produto seguro e eficaz no país. O objetivo foi verificar in loco os processos de trabalho, as estruturas físicas das áreas de produção, armazenamento e controle de qualidade.

Tais informações podem auxiliar nas análises dos pedidos de autorização de uso emergencial e importação feitos pelos estados. Destaco que foram inspecionadas apenas **duas fábricas** naquele país, a empresa **JSC Generium**, responsável pela produção do Insumo Farmacêutico Ativo (IFA) e pela vacina finalizada, e a empresa **UfaVITA**, responsável pelas etapas finais de envase e embalagem.

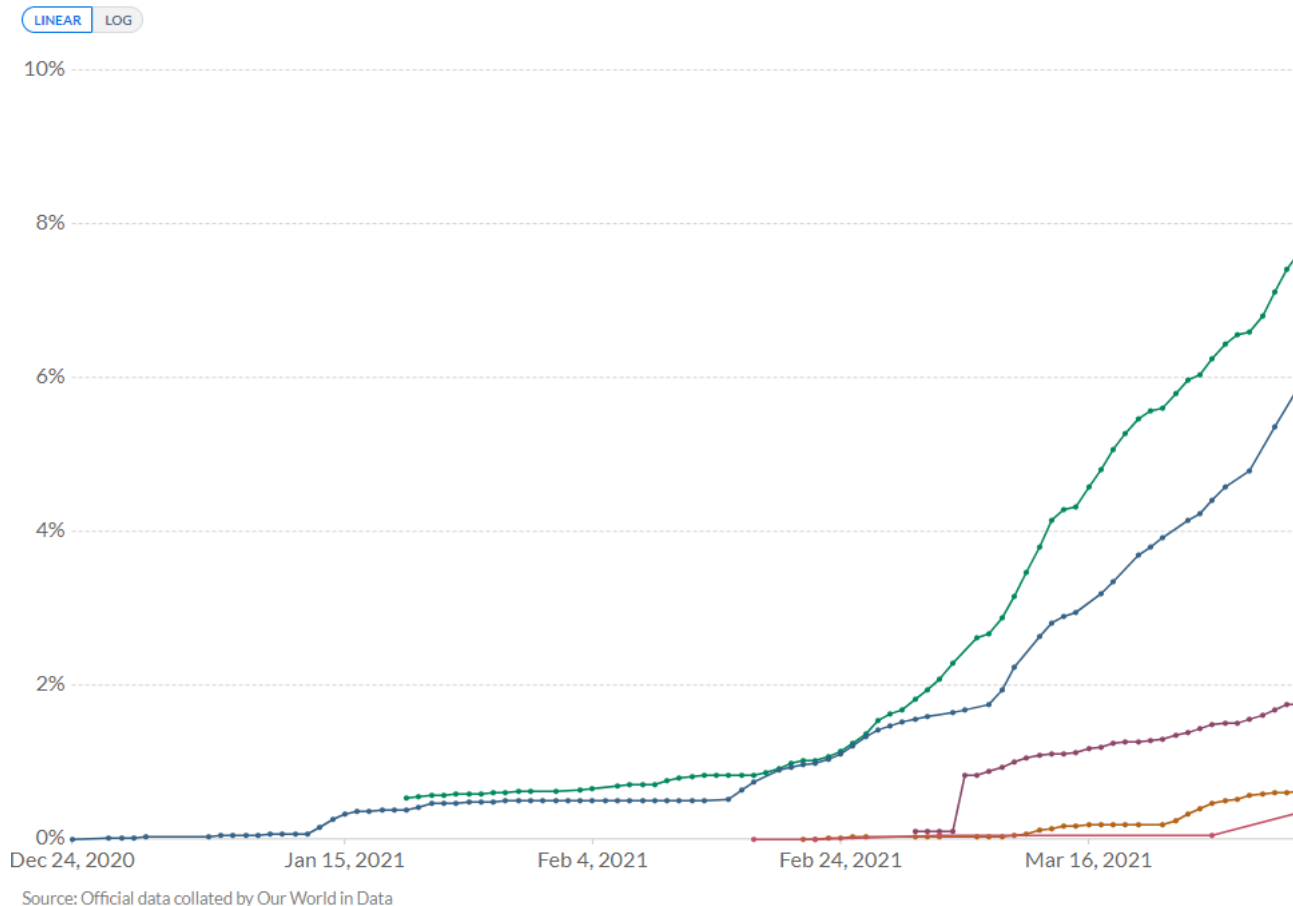
Porém, sabemos que a vacina Sputnik V possui **diferentes locais de fabricação** para produzir a vacina experimental e a vacina comercial, e as duas inspeções citadas podem não refletir o cenário das demais empresas que pretendem produzir a vacina para o Brasil.

Em que pese todo o exposto, não se pode desprezar, por outro lado, os argumentos apresentados pelos gestores públicos sobre a eficácia da Sputnik V. De fato, é de conhecimento público que a renomada revista "The Lancet" publicou em fevereiro de 2021 estudo com a conclusão preliminar de que o imunizante apresentava eficácia de 91,6% após a primeira dose da vacina. Ainda que haja diferença de escopo, robustez e profundidade nos dados e informações que devem ser objeto de avaliação por revista científica e por autoridade reguladora para ao ateste de qualidade, segurança e eficácia, a porcentagem indicativa de eficácia, de 91,6%, impulsiona a busca pelas demais informações necessárias à avaliação e à autorização regulatória para uso da vacina. Repiso, portanto, que as informações sobre qualidade, segurança e eficácia sobre as quais devem ter sido concedido registro por autoridades sanitárias estrangeiras, especificadas no § 4º do art. 1º da RDC nº 476/2021, ainda não foram publicadas por nenhum dos países citados na Lei e na RDC ou mesmo disponibilizadas à Anvisa.

Adicionalmente, não se pode desprezar os argumentos sobre o fato de os países da nossa região da América Latina (Argentina, Bolívia, México, Paraguai e Venezuela) estarem utilizando a vacina Sputnik V para o enfrentamento da emergência de saúde pública decorrente do surto do novo coronavírus. A Argentina, por exemplo, foi o primeiro país da região a adotar a vacina desde o final do ano passado, e também é noticiado como segundo país a apostar na vacina russa para uma vacinação em massa de sua população. Até o dia 13 de abril de 2021, 10% da população já havia recebido pelo menos uma dose da vacina contra a Covid-19, e de acordo com o 10º informe de farmacovigilância elaborado pelo Ministério da Saúde da Argentina, de 02/04/2021, enviado ao Brasil, das 2.541.362 doses aplicadas, foram registradas, até 16/03/2021, 26.721 notificações de eventos supostamente atribuídos à vacinação com a Sputnik V; sendo que 99,2% foram considerados eventos leves e moderados; e 197 eventos (0,73%) resultaram em hospitalizações para tratamento, o que levou a Argentina a concluir que o imunizante apresentou um bom perfil de segurança.

Share of people who received at least one dose of COVID-19 vaccine

Share of the total population that received at least one vaccine dose. This may not equal the share that are fully vaccinated if the vaccine requires two doses.



Também, não se pode desprezar o argumento que a vacina Sputnik V cumpre com o requisito de ter sido registrada por, no mínimo, uma das autoridades sanitárias internacionais dispostas no § 1º do art.10 da RDC nº 476/2021, e de ter sido autorizada à distribuição em seus respectivos países, no caso em específico, a Rússia, a Índia e a Argentina.

Ponderar os possíveis efeitos positivos da utilização da Sputnik V, ante à falta de evidência mínima de qualidade, segurança e eficácia, e a necessidade de mais produtos imunizantes contra o novo coronavírus para o país, está sendo um grande desafio neste cenário pandêmico para esta Anvisa.

Além disso, deve-se considerar, também, a decisão do Supremo Tribunal Federal (STF), proferida no último dia 13/04/2021, sobre o pedido de tutela provisória incidental, em que o Estado do Maranhão alega o descumprimento, pela União, do Plano Nacional de Operacionalização da Vacinação contra a Covid-19.

De acordo com o STF, a Anvisa, ao regulamentar a Lei nº 14.124/2021, por meio da RDC nº 476/2021, *relativizou a necessidade da apresentação de relatório técnico, contrariando, assim, à primeira vista, norma de hierarquia superior. Em outras palavras, ao permitir que o registro promovido por autoridade sanitária estrangeira seja considerado suficiente para a comprovação de qualidade, segurança e eficácia da vacina, o diploma regulamentador, ao que tudo indica, acabou se contrapondo ao disposto nos §§ 3º e 4º do art. 16 da Lei 14.124/2021.*

Evidentemente, o contexto dinâmico da doença Covid-19 no Brasil, com aumento de agravos e mortes e escassez de medicamentos e produtos relacionados à manutenção da vida de pacientes, nos impõe uma análise global de dados e informações, e nos desafia a encontrar soluções conjuntas para o atendimento da população brasileira a mais opções de imunizantes. Foi neste sentido, de compartilhamento de responsabilidades, que a RDC nº 476/2021 conferiu aos importadores de medicamentos e vacinas para Covid-19, as seguintes obrigações: responsabilizar-se pela qualidade, eficácia e segurança do medicamento ou vacina a ser importado; assegurar os aspectos de segurança e qualidade relacionados à logística de armazenagem e distribuição; criar mecanismos para a realização do monitoramento pós-distribuição e pós-uso dos produtos importados e para que os casos de queixas técnicas e eventos adversos identificados sejam informados à Anvisa, por meio dos sistemas de informação adotados; elaborar orientações aos pacientes sobre como notificar as queixas técnicas e eventos adversos a eles relacionados; informar aos pacientes de que o medicamento ou a vacina para Covid-19 não possui registro e nem autorização temporária para uso emergencial, em caráter experimental, concedido pela ANVISA e que o referido produto apenas possui aprovação em agência regulatória sanitária estrangeira, entres outras.

Além de tais responsabilidades, impostas na referida norma, cabe registrar também a proclamada autonomia dos entes federados. É certo que a Constituição Federal confirma essa autonomia aos gestores públicos, tanto que a RDC nº 476/2021 trouxe que o dossiê para concessão de autorização de importação excepcional e temporária de medicamentos e vacinas para Covid-19 deverá apresentar declaração assinada pelo chefe do Poder Executivo e pelo Secretário de Saúde que ateste o descumprimento do Plano Nacional de Operacionalização da Vacinação contra a Covid-19 ou daquele que vier a substituí-lo, no caso da importação ser realizada por Estados, Municípios e pelo Distrito Federal.

Contudo, questiono se, mesmo diante de tantas incertezas geradas pela não apresentação dos estudos e informações necessárias, preconizadas pelas melhores práticas de avaliação de vacinas, ainda que em cenário de Emergência de Saúde Pública Internacional, a Agência Nacional de Vigilância Sanitária do Brasil deva desconsiderar o que rege a Lei nº 9.782 de 26 de janeiro de 1999, de que a Anvisa é uma autarquia especial com a finalidade institucional de 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.

Reconheço a autonomia dos demais gestores públicos, estaduais e municipais, até mesmo a indignação dos entes federados que estão empenhados na superação da pandemia. Entretanto, também acredito que todos eles, esperam vacinar a população do seu Estado com vacinas que atendam reconhecidamente os parâmetros de qualidade, eficácia e segurança.

Certamente, a autorização de importação de um lote específico de qualquer vacina para a Covid-19 teria um rito simplificado, desde que registrada ou autorizada em um dos países constantes na já mencionada Lei e que o relatório, presente nos autos ou publicado pelas autoridades ou enviado por elas diretamente à Anvisa, demonstrasse que a vacina passou por uma robusta análise técnica capaz de comprovar que atende aos padrões de qualidade, de eficácia e de segurança estabelecidos pela OMS ou pelo ICH e pelo PIC/S.

Diante da ausência do relatório técnico, somado ao fracasso apresentado nas diferentes formas de buscar ativamente as informações em um cenário de pouca transparência ou publicação dos dados técnicos e científicos, as notícias veiculadas na imprensa internacional e nacional tomam uma dimensão maior e não podem simplesmente ser descartadas. Neste contexto, destaco algumas que julguei significativas e assim passo a citar:

- **Radio Free Europe 08/04/2021-** “Rússia exige que a Eslováquia devolva vacina contra Sputnik depois que o regulador cita discrepâncias - O Instituto Estadual de Controle de Drogas da Eslováquia disse em 7 de abril que havia dúvidas persistentes sobre a eficácia e os riscos da vacina russa, devido principalmente a dados inadequados do produtor, e que estava impedindo que as doses fossem distribuídas em todo o país. Em 8 de abril, o instituto também disse que as doses da Sputnik V que estava examinando não eram as mesmas que estavam sendo analisadas pela EMA, ou aparentemente aquelas que foram analisadas pela revista médica britânica The Lancet.

"Lotes da vacina usada em testes pré-clínicos e estudos clínicos publicados no jornal The Lancet não têm as mesmas características e propriedades dos lotes de vacina importados para a Eslováquia", disse um comunicado. (tradução livre) <https://www.rferl.org/a/slovakia-sputnik-vaccine-different/31193492.html>

- **Bruxelas, 09/04/2021** - “Quatro pessoas morreram recentemente na Rússia, pouco depois de receberem a vacina Sputnik V, em casos não relatados anteriormente, que estão sendo levados "a sério" pelo regulador da UE, a Agência Europeia de Medicamentos (EMA) em Amsterdã.

Seis outros russos também tiveram complicações médicas após tomar a vacina, de acordo com os arquivos internos da Agência Russa (RosPotrebNadzor), o órgão russo responsável pelo acompanhamento pós-mercado dos medicamentos e vacinas, visto pelo EUobserver.” (tradução livre) <https://euobserver.com/world/151483>. Neste ponto, destaco que sem uma robusta investigação, inclusive, da veracidade e da relação causal dos efeitos com a vacina Sputnik V, as informações não têm o devido peso da evidência.

- **Euobserver 09/04/2021** - Outra notícia polêmica e de teor semelhante. “EMA investiga a vacina russa Sputnik V após quatro mortes relatadas - caso vazou para a UE” - (<https://www.express.co.uk/news/politics/1420807/EU-vaccines-news-EMA-Russia-Sputnik-V-safety-deaths-report-EMA-latest>) -
- **Radio Free Europe 15/04/2021-** “Boa ciência, mau marketing? A vacina russa, Sputnik V é atormentada por controvérsias e erros”. (tradução livre) <https://www.rferl.org/a/russia-sputnik-vaccine-problems-missteps-covid/31205100.html>
- **O Globo 21/04/2021-** Rússia deve aprovar vacina de dose única Sputnik Light em maio-<https://oglobo.globo.com/sociedade/saude/russia-deve-aprovar-vacina-de-dose-unica-sputnik-light-em-maio-24981074> “A Rússia deve aprovar a vacina Sputnik Light contra a Covid-19, versão de dose única da Sputnik V, em maio e pode produzir 30 milhões de doses da vacina por mês até o final de 2021, informou o governo”

Adicionalmente, em 08 de abril de 2021, a Anvisa, assim como a Agência de Medicamentos Europeia (EMA), recebeu denúncia, alegando falta de segurança da vacina Sputnik V. Atualmente, a referida denúncia está sob investigação por meio dos canais competentes

Novamente, destaco que estamos em situação na qual todas as ações para obtenção dos dados foram fracassadas. Assim, retorno ao papel da Anvisa, cuja conduta tem sido pautada na missão de proteger e promover a saúde da população, e questiono se a Anvisa pode se omitir frente às incertezas relativas à qualidade, segurança e eficácia ainda existentes quanto à vacina Sputnik V e se devemos agir apenas como “despachante aduaneiro”, já que vivemos a dicotomia entre liberar a importação excepcional da vacina Sputnik V e buscar o acesso aos dados que comprovem os aspectos mínimos de qualidade, segurança e eficácia.

Assim sigo, deveremos apenas observar o disposto no art. 5º da RDC nº 476/2021, ou seja, monitorar o perfil de queixas técnicas e eventos adversos associados aos produtos importados nos termos desta Resolução; e adotar as ações de controle, monitoramento e fiscalização sanitária pertinentes?

Por não encontrar uma resposta assertiva sobre essas perguntas que, de certa forma, pudesse ir ao encontro do desejo dos gestores públicos, de cumprirem com a referida autonomia administrativa na área da saúde; e que pudesse levar esperança à população brasileira, de poder se beneficiar de mais um imunizante em face aos crescentes números de agravos e mortes provocados pela Covid-19; e por reconhecer a urgência que esse tema tem demandado nesta Anvisa, é que antes de proferir o meu voto, relembro que essa segunda diretoria aprovou 5 (cinco) vacinas para a Covid-19, após uma robusta avaliação técnica e por três vezes apontei a essa diretoria colegiada que 03 (três) vacinas poderiam ser aprovadas por meio da autorização de uso emergencial, pois os benefícios superavam os riscos. Diante disso, solicitei a aprovação desta colegiada que as vacinas para Covid-19, por mim relatadas, fossem autorizadas e liberadas para serem usadas na população brasileira.

Em todas as minhas avaliações e decisões, busquei me amparar na ciência e na avaliação técnica e multidisciplinar realizada pelos especialistas da Anvisa; considere o cenário da pandemia, a convergência regulatória e não abandonei as oportunidades de usar os dados avaliados por outras autoridades, de forma que eu pudesse propor a aprovação das vacinas contra a Covid-19.

Entretanto, não é possível desconsiderar que estamos decidindo a importação da mesma vacina para a Covid-19 que se encontra em avaliação na Anvisa e que desde janeiro de 2021 estamos usando todos os canais para buscar informações quanto aos dados que comprovem os parâmetros mínimos de qualidade, eficácia e segurança, ou seja, estamos aqui reunidos em 26 de abril de 2021 sem os dados técnicos para que eu possa me dirigir à população e falar que há ateste desses requisitos por outra autoridade internacional e que eles foram cumpridos nos termos da Lei nº 14.124/2021, e que os benefícios superam os riscos.

Neste dilema, em que pese os ditames legais, os quais temos que seguir, reflito o tempo todo, o que a população brasileira espera da atuação da Anvisa. Que sejamos os entes públicos do libera e deixa ver o que acontecerá no nosso país, ou que, mesmo no contexto da pandemia, a Agência deve avaliar e atestar que uma vacina contra a Covid-19 tenha os padrões necessários para o uso no Brasil. Assim, volto à Lei nº 14.124/2021 e também encontro o amparo que os nossos legisladores não aprovaram que uma vacina fosse utilizada no nosso país sem a observância dos requisitos de qualidade, eficácia e segurança. Para tanto, a Lei trouxe a previsão que Anvisa oferecerá parecer sobre a autorização excepcional e temporária para a importação e a exigência do relatório técnico emitido por outra autoridade.

Não desconsidero que o fato de a vacina russa se apresentar disponível para aquisição é, sem dúvida, uma boa notícia para o mundo, mas, essa vacina, assim como as outras, não escapa às muitas perguntas que permanecem. Assim, trago mais uns questionamentos que ainda busco respostas, os quais são:

1. Quem responderia às outras incertezas da Sputnik, já que pela via da importação excepcional a vacina não terá o mesmo compromisso de acompanhamento de uma vacina para a Covid 19 registrada ou com AUE concedida pela Anvisa?
2. Os Estados e os Municípios, os legítimos importadores, seriam os responsáveis por acompanhar e responder por quanto tempo a vacina fornece imunidade?
3. Eles também buscariam os estudos e atestariam que a vacina protege contra as cepas variantes do novo coronavírus, em especial, se mantém o perfil da eficácia da cepa P1, predominante no Brasil?

Neste contexto, sem a adequada instrução processual dos protocolos de importação excepcional e temporária, e ainda, sem acesso a um relatório técnico capaz de comprovar que as autorizações internacionais atestaram a qualidade, eficácia e segurança da vacina, atendendo as diretrizes do § 3º do Art. 16 da Lei nº 14.124/2021, resta fundamentar a minha decisão nos elementos conhecidos da Anvisa.

Para tanto, trago integralmente os apontamentos da Gerência Geral de Medicamentos Produtos Biológicos-GGMED, nos termos da Nota Técnica nº 44/2021/SEI/GPBIO/GGMED/DIRE2/ANVISA, quais sejam:

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

2 - As especificações (limites para os testes de controle de qualidade) determinadas para o controle da substância ativa e do produto acabado, aliadas à caracterização insuficiente da vacina, são incapazes de garantir a qualidade, segurança e eficácia da vacina de forma satisfatória. Como bem ressaltado pelo guia ICH Q6B (Specifications: Test Procedures And Acceptance Criteria For Biotechnological/Biological Products), as especificações são parte da estratégia de controle global desenhada para assegurar a qualidade e consistência do produto. Outras partes desta estratégia também incluem a caracterização do produto durante o desenvolvimento (sob a qual algumas especificações são baseadas), cumprimento de boas práticas de fabricação, validação do processo de fabricação, testes de matérias-primas, controles em processo, estudo de estabilidade, etc. Desta forma, a empresa precisa incluir testes que tenham relação mais direta com a atividade da vacina do que os métodos utilizados atualmente pelo fabricante, assegurando assim a avaliação adequada de parâmetros relacionados a sua eficácia. Além disso, as especificações estabelecidas não foram justificadas de forma adequada e não possuem fundamento científico para o seu estabelecimento. Desse modo, existe o grande potencial de liberação de vacinas que não sejam semelhantes àquelas estudadas nos estudos clínicos e que apresentam problemas que impactam diretamente no seu uso seguro, bem como na sua eficácia.

3 - Um ponto de grande preocupação para a Anvisa é a ocorrência de adenovírus replicante na vacina e a ausência de avaliação adequada sobre a relação de presença dos adenovírus replicantes com a segurança da vacina. Os adenovírus replicantes são gerados durante o processo produtivo, quando o vírus adquire a capacidade de se replicar (reproduzir) novamente, após troca genética com a célula onde ocorre a sua replicação (vide https://www.edqm.eu/sites/default/files/medias/fichiers/COVID-19/recombinant_viral_vectored_vaccines.pdf para maiores informações sobre os requisitos de ausência de adenovírus replicantes em vacinas de vetor viral). A presença de vírus replicantes na vacina Sputnik V diverge do perfil de qualidade das vacinas à base de adenovírus avaliadas pela Anvisa até o momento, pois nestas a presença de vírus replicantes não é permitida e não foi detectada, e diverge também do próprio perfil-alvo da vacina Sputnik V, onde foi demonstrado que os bancos de semente viral não possuíam adenovírus competentes para replicação, fato revertido durante a cultura em células.

4 - A presença de adenovírus competente para replicação (RCA) levanta uma variedade de preocupações relacionadas à segurança, incluindo: possibilidade de infecção do indivíduo vacinado por adenovírus, replicação não planejada do vetor devido à presença da região de replicação do adenovírus selvagem e exacerbação da resposta inflamatória (<https://www.fda.gov/media/72402/download>). Adicionalmente, não foram apresentados os dados de estudos não clínicos e clínicos conduzidos para avaliação e definição de perfil de segurança relacionado à presença de adenovírus replicantes na vacina (vide item 7.3 do guia https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-quality-non-clinical-clinical-aspects-live-recombinant-viral-vectored-vaccines_en.pdf). Além disso, os limites estabelecidos pela empresa (1 x 103 RCA por dose de 1x1011 partículas virais) estão consideravelmente acima dos limites permitidos em guia da agência americana FDA de 1 RCA a cada 3x1010 partículas virais (vide <https://www.fda.gov/media/113760/download>). A estratégia correta nesse caso seria que a empresa elaborasse um plano para a remoção de adenovírus replicante da vacina, conduzisse os estudos relacionados e solucionasse esta questão para garantir a segurança das pessoas vacinadas.

5 - O desenvolvimento da vacina deve ser descrito de forma clara, incluindo todos os processos e escalas utilizados ao longo do desenvolvimento, além de ser necessária uma avaliação detalhada do impacto de todas as mudanças realizadas no processo para a qualidade da substância ativa e do produto acabado. A avaliação do impacto das mudanças implementadas (no processo e nas metodologias analíticas), bem como a comparabilidade entre os produtos obtidos pelos diferentes processos desenvolvidos, garante que o produto utilizado nos estudos não-clínicos e clínicos (produzidos em escalas menores) sejam similares ao produto produzido pelo processo e escala comerciais (produto a ser utilizado na população). Desta forma, há maiores garantias de que a eficácia observada em estudos clínicos será reproduzida na população em geral. Nesse sentido, o histórico de desenvolvimento da vacina apresentado é deficiente em descrever os processos utilizados ao longo do desenvolvimento do produto e escalas de produção, assim como também é deficiente em avaliar o impacto das mudanças no processo de fabricação na qualidade, segurança e eficácia da vacina. Pelo fato de o histórico de desenvolvimento possuir informações insuficientes, os estudos de comparabilidade da vacina fabricada pelos diferentes processos, escalas e fabricantes são falhos em demonstrar que o produto fabricado em escala comercial a ser enviado para o Brasil é similar ao produto utilizado nos estudos clínicos. Assim, não é possível garantir com os dados atuais que os resultados observados em estudos clínicos com a vacina seriam replicados com o produto a ser enviado para o Brasil.

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

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

8 - Quanto à avaliação não clínica e clínica, várias deficiências foram detectadas até este momento que prejudicam e não permitem as corretas análises e conclusões sobre o perfil de eficácia e segurança da vacina proposta. Os pontos de incertezas mais críticos estão descritos em seguida, porém, conforme já colocado anteriormente, essa não é uma lista exaustiva de dados considerados insuficientes ou inadequados quanto à avaliação não clínica e clínica da vacina proposta.

9 - O potencial impacto na segurança da vacina relacionado à presença de partículas virais replicantes (RCA) no componente 2 da vacina é um dos pontos críticos do desenvolvimento clínico considerado inadequadamente avaliado (mencionamos apenas o componente 2, pois não foi feita qualquer avaliação

pelo desenvolvedor quanto ao componente 1, dessa forma, desconhece-se o status desse componente quanto à presença de RCA). O perfil de biodistribuição e persistência dos vírus replicantes da vacina Sputnik V no organismo humano e em animais não foi estudado. Não houve avaliação criteriosa de aspectos de segurança nos estudos clínicos que permitissem estabelecer a relação de perfil de segurança com a presença e quantidade de vírus replicantes do componente 2, de acordo com as quantidades variáveis de vírus replicantes em cada dose da vacina.

10 - Apesar da presença de vírus replicantes na vacina, dado que compromete seriamente a segurança da vacina, não foram apresentados até o momento estudos para avaliação de toxicidade reprodutiva e de desenvolvimento conduzidos com a vacina Sputnik V proposta. Essas avaliações ausentes são preocupantes e são somadas à ausência de conhecimentos sobre a biodistribuição de componentes da vacina e a possibilidade de atingirem tecidos e órgãos reprodutivos e sobre a permanência e qual o tempo de permanência de vírus replicantes nesses tecidos e órgãos.

11 - Existem também incertezas sobre as respostas imunes induzidas pela vacina. Não foram apresentados relatórios de validação para os testes utilizados na avaliação de resposta imune. Sem a validação ou qualificação que confirme que esses testes produzem resultados confiáveis, os resultados apresentados não podem ser admitidos como corretos. Por esse motivo que o Guia nº 42/2020-Anvisa, sobre os requisitos mínimos para submissão de solicitação de autorização temporária de uso emergencial, em caráter experimental de vacinas Covid-19, tem como requerimento, em seu item X, a apresentação de relatórios de validação dos ensaios bioanalíticos utilizados para avaliar os desfechos do estudo clínico de fase 3. Destaco aqui que a ausência deste dado compromete a validade e confiabilidade dos dados de eficácia apresentados, não sendo possível a Agência reafirmar a eficácia da vacina.

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

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

14 - Além disso, ainda quanto ao perfil de segurança da vacina, não foram apresentados dados de segurança por faixa etária, demonstrando por exemplo, qual o perfil de segurança da vacina em idosos. Também não foram apresentados dados sobre segurança para a população avaliada com morbidades em linha de base. Esse ponto chama a nossa atenção justamente pelo cronograma de vacinação por grupos etários definido pelo Ministério da Saúde e de acordo com a recomendação da OMS.

15 - Não foram apresentados dados de eficácia e segurança da vacina proposta em indivíduos soropositivos para o vírus SarsCov2. Aqui novamente aponto outra preocupação com a segurança, pela ausência de dados para aplicação da vacina em pessoas que já tiveram a Covid-19.

16 - Não foram disponibilizadas as bases de dados do estudo de fase 3 para permitir a validação dos resultados dos modelos estatísticos apresentados no relatório interino. Para as outras vacinas já avaliadas pela Anvisa, a equipe técnica obteve acesso às bases de dados dos estudos realizados e efetuou a devida avaliação e validação dos resultados obtidos. Porém, para a Sputnik V, até o momento, esse acesso não foi concedido, impedindo a completa avaliação dos resultados obtidos.

Por conseguinte, conforme os documentos técnicos emitidos nos processos é notório que há pontos críticos e incertos referentes à qualidade e segurança da vacina Sputnik V. Faço um destaque para os já citados riscos da replicação do adenovírus, dos erros no controle de qualidade e cito, em especial, a deficiência relativa à avaliação da toxicidade reprodutiva, um requisito essencial da etapa pré-clínica, para todos os novos medicamentos e vacinas em desenvolvimento. A ausência do resultado deste estudo compromete um parâmetro crítico da segurança do imunizante sendo um fator de alto risco para a aplicação da vacina em mulheres e homens em idade fértil e futuramente em grávidas e crianças.

Por todo o exposto até o momento, é certo que a estratégia utilizada nas vacinas adenovírus é tornar a replicação das vacinas segura, para que não causem infecções em vacinados, que não traga danos aos órgãos e articulações. Além disso, as vacinas devem também ter a credibilidade da equipe médica. Portanto, qualquer vacina precisa ser segura não apenas para os pacientes, mas também para os profissionais de saúde notadamente expostos em suas jornadas de trabalho.

Por exemplo, no vetor Ad26, a deleção do gene E1 que torna a replicação do vetor incompetente é combinada com engenharia genética adicional, assim as características do desenvolvimento biotecnológico e clínico de uma vacina precisa ser demonstrada e replicada na capacidade de fabricação e dos controles produtivos da vacina. Isto proporciona um sistema eficaz para fabricação de alto rendimento, mantendo os mesmos perfis de segurança e eficácia assumida nos estudos clínicos. Portanto, não é admitido que os fatores de qualidade e segurança que podem ser controlados pela intervenção e conhecimento humano, bem como por procedimentos previamente estabelecidos, possam ser negligenciados ou ignorados no processo de desenvolvimento, produção e controle de uma vacina. Igualmente inadmissível é a omissão desses dados para a autoridade sanitária brasileira, já que pretendem disponibilizar a vacina para comercialização e uso no Brasil.

Mais uma vez esclareço, **não são informações burocráticas**, em especial, quando estamos tratando da complexidade de uma vacina, o que a Agência vem exigindo é o mínimo para garantir a segurança de uso na nossa população.

Volto a dizer que diante desse intenso conhecimento científico prévio, as vacinas baseadas em Ad26 e Ad 5 não deveriam apresentar problemas de segurança significativos identificados. Entretanto, por mais que as etapas tenham sido encurtadas, em especial pelo contexto da pandemia, não há amparo técnico e científico que suporte a ausência dessas informações, como as justificativas para o estabelecimento dos parâmetros de especificações que são consideradas corriqueiras nos guias aceitos pela comunidade científica internacional e que afetam diretamente o ateste dos parâmetros de qualidade e segurança de uma vacina.

A caracterização não pode ser restrita a dados genéricos dos adenovírus, como dimensão física, composição proteica, massa total de proteína e quantidade de DNA. É de suma importância que dados exatos comprovem a caracterização específica da partícula recombinante.

Notabiliza-se que não é esperado a presença de adenovírus replicantes no insumo farmacêutico ativo e na vacina, na forma acabada. Além disso, os limites estabelecidos devem ser justificados por qualquer empresa que desenvolve e produz vacinas, ou seja, as fragilidades no estabelecimento das especificações têm implicações no perfil de segurança da vacina, podendo até mesmo, potencializar alguns eventos adversos.

É amplamente aceito que a normalidade pré pandêmica não retornará até que uma estratégia de vacina segura e eficaz esteja disponível e um programa de vacinação global e humanitário seja implementado com sucesso. Todos sabem que a Covid 19 é algo novo para a humanidade, a natureza das respostas imunes protetoras ainda é mal compreendida e não está claro quais estratégias de vacina terão mais sucesso. Portanto, é imperativo desenvolver várias plataformas e opções de vacinas em paralelo. Porém, todas elas devem atender aos padrões mundialmente aceitos para atestar a qualidade, a eficácia e a segurança de um imunobiológico. Vacinas refletem a esperança no amanhã e na vida, em vista disso, nenhuma vacina pode ser motivo de disputa geopolítica e polarização.

Ressalto que a Agência atua dentro do seu universo do controle sanitário, atenta aos parâmetros técnicos para garantir o acesso seguro. Neste espírito de superação, buscamos todas as informações para aprovar uma vacina contra Covid-19, independente da sua origem.

Apesar da Rússia ter sido um dos primeiros países fabricantes da vacina contra Covid-19 aprovada (Sputnik V), com uma população de 144 milhões de habitantes, administrou somente 16 milhões de doses de vacinas até o momento, conforme dados da OMS. Isto significa a **metade do número de doses** já administradas pelo Brasil, com 211 milhões de habitantes. Pontua ainda que os pedidos de importação aqui apreciados representam cerca de 30 milhões de doses, quase o **dobro das doses já administradas na Rússia**.

Desta forma, não pode haver máculas nas informações quanto à eficácia e segurança das vacinas, para que as pessoas se sintam confiantes em tomar a vacina contra a Covid-19.

Frente à relutância da população russa com a Sputnik V, divulgada pela imprensa, Andrei Kortunov, do Conselho de Relações Exteriores russo disse que "Os russos são conservadores: eles não confiam em seu próprio estado e não confiam em tudo o que pode sair desse Estado". Sem qualquer juízo de valor cultural, entendo que neste cenário de fracasso na busca ativa e na ausência das informações que poderiam ser trazidas no relatório técnico da avaliação das autoridades internacionais, conforme massivamente relatado, cabe ao ente regulador do Brasil a adoção de um perfil firmado no princípio da precaução, e revestido de uma permanente ponderação de benefício/risco. Por outro lado, diante de tudo aqui apresentado, terceirizar a competência de avaliação da qualidade, segurança e eficácia dessa vacina para a população, certamente não se figura como alternativa factível, ou mesmo razoável.

Destaco que a Anvisa não está questionando a habilidade e integridade dos cientistas e das instituições científicas russas que estiveram envolvidas no desenvolvimento clínico da vacina Sputnik V e nem os países que decidiram pela sua autorização. A nossa preocupação é ter acesso aos dados e atestar para a nossa população que a vacina atende aos requisitos de qualidade, eficácia e segurança, em especial, que os benefícios superam os seus riscos. Deste modo, por mais que a Anvisa, assim como todos os brasileiros, desejem contar com ferramentas eficazes para enfrentar o mais rapidamente possível a pandemia, a Agência somente pode atuar seguindo os preceitos técnicos e científicos, estabelecidos por sua regulamentação, bem como pelas Leis atualmente vigentes no País.

Cito aqui mais uma vez a Lei nº 14.124/21, em que o legislador foi explícito ao permitir a importação de vacinas registradas em certos países, desde que fossem apresentados relatórios e dados que permitissem o ateste inequívoco da condição de segurança, qualidade e eficácia afetas às vacinas a serem administradas na população brasileira.

Esse é o retrato do momento! Entretanto, esse não é um cenário ou mesmo um voto estático, que não possa ser revisto, incorporando novos elementos. Esclareço que novos dados e informações podem ser apresentadas diretamente para a Anvisa por meio do processo de AUE, bem como pelas informações que podem chegar provenientes de outras autoridades, como a EMA e a OMS, que também estão avaliando e buscando dados, inclusive com inspeção de boas práticas clínicas. Além disso, em novos pedidos de autorização de importação excepcional, podem ser trazidos informações, relatórios técnicos emitidos por outros países tão logo se tornem disponíveis, os quais respondam às incertezas de qualidade, eficácia e segurança previamente pontuadas.

A sociedade espera celeridade e responsabilidade da Anvisa na aprovação que garanta a qualidade, segurança e eficácia dos medicamentos e vacinas. Expresso aqui minha sinceridade de que estamos fazendo tudo o que podemos para garantir que as vacinas para a Covid-19 cheguem às pessoas desta nação e que atendam aos padrões de qualidade, segurança e eficácia. Toda vez que uma brasileira ou brasileiro, incluindo membros de nossa própria família, recebem uma dose da vacina contra a Covid-19, quando seus braços são oferecidos, eles precisam ter a confiança no trabalho dos servidores públicos da Anvisa.

Repiso que as vacinas contra a Covid-19 são medicamentos desenvolvidos e produzidos para salvar vidas humanas. Espero que, de fato, o processo da vacina Sputnik V adequa as suas informações e resolva rapidamente as questões de conformidade, porque milhões de pessoas precisam ter acesso a vacinas seguras e eficazes.

3. Voto

Considerando todo o exposto até aqui, destaco que a Anvisa agiu com comprometimento e transparência, pautada na missão de proteger e promover a saúde da população, em todo o decurso da análise dos processos de autorização excepcional de importação, mas existem aspectos relacionados à ausência de dados e informações que não permitem a conclusão da Anvisa quanto às condições mínimas de qualidade, segurança e eficácia da vacina Sputnik V, mesmo a vacina estando registrada na Rússia e autorizada para uso emergencial na Índia e Argentina, conforme estabelece a RDC nº 476/2021.

Desta forma, **VOTO DESFAVORALMENTE** à autorização excepcional e temporária para importação e distribuição da vacina Sputnik V no Brasil.

Todavia, enfatizo que a Anvisa continuará buscando dados e informações disponíveis pelas autoridades sanitárias estrangeiras, conforme as diretrizes OMS ou ICH e PIC/S.

Sendo este o voto que submeto à apreciação e à deliberação desta Diretoria Colegiada.



Documento assinado eletronicamente por **Meiruze Sousa Freitas, Diretora**, em 26/04/2021, às 21:57, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 6º, § 1º, do Decreto nº 8.539, de 8 de outubro de 2015 http://www.planalto.gov.br/ccivil_03/_Ato2015-2018/2015/Decreto/D8539.htm.



A autenticidade deste documento pode ser conferida no site <https://sei.anvisa.gov.br/autenticidade>, informando o código verificador **1426210** e o código CRC **63D9CC14**.