



NOTA TÉCNICA Nº 317/2021/SEI/GGMED/DIRE2/ANVISA

Processo nº 25351.918347/2021-94

Requerimento nº 928/2021 - CIPANDEMIA.

1. Relatório

Trata-se de manifestação da Gerência Geral de Medicamentos e Produtos Biológicos - GGMED em resposta ao Ofício nº 1621/2021 – CIPANDEMIA e Requerimento nº 928/2021 - CIPANDEMIA (1503071), do qual consta solicitação de informações sobre a produção, exportação e importação da vacina Sputnik V, especialmente, no que se refere às razões que impedem a utilização interna de uma vacina produzida e exportada pelo Brasil.

2. Análise

2.1. Breve contextualização sobre o local de fabricação de um medicamento ou vacina

Importante contextualizar que quando um medicamento é autorizado, seja pelo registro ou pela via da autorização de uso emergencial, o local de fabricação do insumo farmacêutico ativo - IFA e do produto na forma acabada faz parte da avaliação da autoridade sanitária. Inicialmente a avaliação considera o cumprimento das boas práticas de fabricação, estabilidade e demais estudos que sejam capazes de garantir que o medicamento ou vacina mantenha o perfil de qualidade, eficácia e segurança dos estudos clínicos. Neste sentido, para cada local de fabricação do IFA ou do produto acabado as autoridades sanitárias fazem essa avaliação e incorporam o local de fabricação na autorização concedida para o produto. Até o momento, a vacina Sputnik V não possui autorização de uso emergencial e nem registro concedidos pela Anvisa. A autorização excepcional de importação considerou as fabricantes localizadas na Rússia, inspecionadas pela Anvisa e presentes no relatório técnico emitido pela a autoridade daquele país. A princípio a etapa de fabricação e envase da vacina, realizada nas instalações da empresa brasileira INOVAT, do grupo da União Química, não figura como local de fabricação autorizado pela autoridade da Rússia .

A importação, no termos da Lei 14.124/2021, considera a vacina nas condições registrada ou autorizada para uso emergencial na autoridade sanitária estrangeira e autorizada à distribuição em seus respectivos países:

LEI Nº 14.124, DE 10 DE MARÇO DE 2021

Art. 16. A Anvisa, conforme estabelecido em ato regulamentar próprio, oferecerá parecer sobre a autorização excepcional e temporária para a importação e a distribuição e a autorização para uso emergencial 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, além de materiais, equipamentos e insumos da área de saúde sujeitos à vigilância sanitária, que não possuam o registro sanitário definitivo na Anvisa e considerados essenciais para auxiliar no combate à covid-19, desde que registrados ou autorizados para uso emergencial por, no mínimo, uma das seguintes autoridades sanitárias estrangeiras e autorizados à distribuição em seus respectivos países:

.....

VI - Ministry of Health of the Russian Federation, da Federação da Rússia;

2.2. Da Autorização Temporária para Uso Emergencial

Em razão das declarações de emergência em saúde pública no Brasil pelo Ministério da Saúde e de pandemia pela Organização Mundial da Saúde (OMS) devido ao novo coronavírus, desde março de 2020 a Anvisa tem adotado ações regulatórias estratégicas para oferecer respostas imediatas e alinhadas às condutas de autoridades sanitárias internacionais, quanto às ações de enfrentamento da pandemia, envolvendo produtos e serviços sujeitos à a vigilância Sanitária.

Dentre as ações voltadas a favorecer a realização de estudos clínicos no Brasil, no caso particular das vacinas, a Anvisa criou um ambiente regulatório facilitado com instrumentos para regularizar as vacinas desenvolvidas para prevenir a infecção pelo Coronavírus.

Sobre a competência desta Gerência Geral de Medicamentos e Produtos Biológicos - GGMED foram publicados dois instrumentos: a RDC nº 444/2020, de 10/12/2020, que regulamentou a Autorização de Uso Emergencial - AUE em caráter experimental e o Guia nº 42/2020, de 02/12/2020, sobre os requisitos mínimos para submissão de solicitação de autorização temporária de uso emergencial, em caráter experimental, de vacinas Covid-19. Ambos possuem critérios convergentes com a Organização Mundial da Saúde (OMS), Food and Drug Administration (FDA-EUA), Medicines and Healthcare products Regulatory Agency (MHRA-Reino Unido), European Medicines Agency (EMA-Europa). Especificamente, quanto aos requisitos de boas práticas de fabricação e controles, estes foram convergentes à Convenção de Inspeção Farmacêutica e o Esquema de Cooperação em Inspeção Farmacêutica do PIC/s (Pharmaceutical Inspection Co-operation Scheme). O objetivo da publicação do Guia é nortear as empresas, uma vez que se trata de um instrumento regulatório não normativo, de caráter recomendatório.

Todavia, decorrente da Lei 14.124/2021, houve atualização regulatória, resultando na publicação da RDC nº 475/2021, de 10/03/2021, que revogou a resolução anterior e estabeleceu critérios adicionais para a AUE tanto para medicamentos quanto para vacinas, de modo a regulamentar internamente a referida lei. Consequentemente, impactou na atualização do Guia 42/2020. As inovações trazidas na norma foram incorporadas daquela Lei, conforme segue:

1. A Anvisa, conforme estabelecido em ato regulamentar próprio, emitirá parecer para AUE de medicamentos e vacinas contra à Covid-19. Assim, como já previsto em regulamento da Agência, a vacina autorizada emergencialmente no Brasil deverá submeter o registro no país e se responsabilizar a concluir os estudos clínicos e realizar o monitoramento. Essa condição se aplica as empresas autorizadas a importar e fabricar medicamentos, as quais já atendem as condições estabelecidas no arcabouço legal do país.
2. Para a emissão de parecer sobre o protocolo de AUE, a Anvisa considerará o relatório de aprovação de registro ou de autorização para uso emergencial para medicamento ou vacina contra Covid-19 emitidos pelas seguintes autoridades reguladoras estrangeiras que se enquadrarem no escopo previsto em Lei, a saber:
 - autoridades reguladoras de 11 países: Estados Unidos da América; da União Europeia; do Japão; da República Popular da China; do Reino Unido da Grã-Bretanha; da Federação da Rússia; da República da Índia; da República da Coreia; do Canadá; da Austrália; da República Argentina;
 - outras autoridades sanitárias estrangeiras com reconhecimento internacional e certificadas, com nível de maturidade IV, pela Organização Mundial da Saúde (OMS) ou pelo Conselho Internacional para Harmonização de Requisitos Técnicos para Registro de Medicamentos de Uso Humano ((International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use – ICH) e pelo Esquema de Cooperação em Inspeção Farmacêutica (PIC/S).
3. Quando o medicamento ou a vacina contra a Covid-19 for registrado ou autorizado para uso emergencial, além dos critérios estabelecidos no Guia nº 42/2020 da Anvisa, a empresa deve apresentar o relatório e/ou parecer emitido pela autoridade sanitária estrangeira que autorizou. Esse relatório deverá ser capaz de comprovar que o produto atende aos padrões de qualidade, de eficácia e de segurança estabelecidos pela Organização Mundial da Saúde - OMS ou pelo Conselho Internacional para Harmonização de Requisitos Técnicos para Medicamentos de Uso Humano – ICH, bem como pelo Esquema de Cooperação em Inspeção Farmacêutica - PIC/S.

4. O prazo para a avaliação da autorização temporária de uso emergencial de uma vacina contra a Covid-19 se dará em 7 (sete) dias úteis, quando a referida vacina contar com desenvolvimento clínico no Brasil; ou apresentar o relatório emitido pela autoridade sanitária estrangeira 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. Conforme estabelecido em Lei, na ausência desses documentos, o prazo para decisão da Anvisa será de até 30 (trinta) dias.

A AUE é um instrumento que busca facilitar a disponibilização e o uso das vacinas contra a Covid-19, ainda que não tenham sido avaliadas sob o crivo do registro, desde que sejam cumpridos os requisitos mínimos de segurança, qualidade e eficácia. Esse mecanismo é restrito a um público previamente definido e não substitui o registro sanitário. A modalidade de uso emergencial é temporária, está prevista em regulamento e pode trazer benefícios a determinados e controlados grupos, como medida adicional para o enfrentamento da pandemia. Entretanto, é importante que nessa avaliação os critérios de qualidade, eficácia e segurança, estabelecidos no guia da Anvisa e internacionalmente, sejam considerados, bem como a avaliação dos pacotes de dados encaminhados na submissão contínua.

Dentre os requisitos para a submissão de pedidos de AUE subentende-se que toda a documentação deverá ser apresentada afim de se comprovar a qualidade, segurança e eficácia, e assim viabilizar a autorização de uso do medicamento pela população. Por esse motivo, são aceitos medicamentos em fase experimental, de maneira excepcional, devendo a requerente comprometer-se com a conclusão do desenvolvimento clínico do produto. A requerente e a Anvisa devem ter acesso às informações, relatórios, dados e resultados capazes de comprovar as boas práticas de fabricação, qualidade, eficácia e segurança do medicamento contra a Covid-19 objeto da solicitação da AUE.

De acordo com o Guia nº 42/2020, quando a vacina COVID-19 não estiver sendo avaliada em ensaios clínicos conduzidos no Brasil, caberá à requerente apresentar a estratégia do patrocinador quanto à condução dos estudos clínicos, demonstrando a intenção de acompanhamento para a avaliação de eficácia e segurança dos participantes do estudo pivotal por pelo menos 1 ano, incluindo estratégia para avaliação de exacerbação da doença respiratória (RDE), e garantir que terá acesso aos dados gerados em sua totalidade, bem como demonstrar que os estudos pré-clínicos e clínicos foram conduzidos conforme as diretrizes aceitas nacional e internacionalmente (por exemplo, se foram seguidos os guias do ICH e se a vacina é produzida em país membro do PIC/s), e que os dados clínicos obtidos em outros países sejam aplicáveis à população brasileira (em termos étnicos, socioeconômicos e epidemiológicos).

Também, a requerente deve comprometer-se a concluir o desenvolvimento da vacina em todos os aspectos, apresentar e discutir os resultados com a Anvisa e solicitar seu registro sanitário, desde que atendidos os requerimentos regulatórios, conforme legislação sanitária vigente.

O Guia nº 42/2020 cita os documentos que, minimamente, serão submetidos para pleitear a AUE. Conforme orientado, a empresa informará quais são os documentos faltantes, considerando a legislação específica para registro de vacinas no Brasil e justificará o impacto da ausência de tais documentos no Relatório de Avaliação de Benefício-Risco da vacina. Esse relatório será encaminhado periodicamente a cada 3 meses após a concessão da autorização temporária para uso emergencial, em caráter experimental, de vacinas Covid-19.

Nos termos da Lei nº 14.124, de 10 de março 2021, para emissão de parecer sobre o protocolo de AUE, a Anvisa considerará o relatório de aprovação do registro ou da autorização para uso emergencial para o medicamento ou vacina contra Covid-19 emitidos pelas agências reguladoras internacionais nela mencionadas.

Dessa forma, para o caso de vacinas registradas ou aprovadas para uso emergencial em outros países, deve ser apresentado relatório técnico de avaliação emitido pelas respectivas autoridades reguladoras, quando disponível. Adicionalmente, nos termos da RDC n. 475/20202, deve ser apresentada Declaração atestando que o produto atende às mesmas condições autorizadas pelas autoridades estrangeiras.

O Guia n. 42/2020 também cita os compromissos a serem cumpridos pela empresa após a AUE, de modo a garantir as condições de armazenamento da vacina aprovada, orientações aos serviços de saúde e pacientes que irão receber a vacina, monitoramento das possíveis queixas técnicas e eventos adversos e eventuais recolhimentos, se necessário.

Dessa forma, depreende-se que na AUE, há uma flexibilização da apresentação dos requisitos necessários para a aprovação de um medicamento ou vacina para utilização pela população brasileira. Em contrapartida, a empresa solicitante compromete-se a apresentar em momento posterior os dados que não foram apresentados no momento da submissão, conforme descrito no Guia, de modo a impedir que a população brasileira seja exposta a produtos inadequados, além do monitoramento da administração do produto experimental.

Especificamente em relação à AUE da Sputnik V, destaque-se que a empresa União Química Farmacêutica Nacional S/A ainda não cumpriu com todos os requisitos dispostos na norma, de modo que a Anvisa pudesse emitir parecer sobre as condições mínimas de qualidade, eficácia e segurança.

Desde o dia 30/09/2020 a Anvisa tem se reunido com a empresa União Química no intuito de discutir o projeto de desenvolvimento da Vacina Sputnik V pelo Instituto Gamaleya. Ressalta-se que as tratativas iniciais sobre a realização de ensaio clínico no Brasil com a vacina Sputnik V iniciaram-se com a empresa pública do Paraná Tecpar (Instituto de Tecnologia do Paraná) e foram interrompidas a partir do momento em que a União Química assumiu a parceria com o Instituto Gamaleya.

Em 31/12/2020 a empresa União Química submeteu um pedido de anuência prévia em estudos clínicos, para a condução de um estudo no Brasil, visto ser um dos requisitos da RDC 444/2020, vigente à época. Contudo, houve falha na instrução documental e posteriormente ocorreu a desistência do processo.

Em 16/01/2021, a empresa União Química submeteu formalmente à Anvisa uma solicitação de autorização temporária de uso emergencial, em caráter experimental, de vacinas Covid-19. Houve também falha na instrução documental, com a solicitação de complementação de dados.

Em 26/03/2021 a empresa União Química encaminhou carta à Anvisa, solicitando a desistência do pedido de uso emergencial da vacina Sputnik V. Na mesma data foi peticionado um novo pedido de Autorização Emergencial de acordo com o preconizado na atual versão do Guia nº 42/2020 e em conformidade com a RDC nº 475/21. Foi solicitado a complementação de dados, visto que o que foi apresentado não atendia aos requisitos do Guia 42/2020. A empresa encaminhou alguns aditamentos em resposta à exigência exarada pela GGMed e solicitou o prazo de 120 dias para responder a integralidade das exigências, com base na RDC 204/2005. A GGMed não recebeu documentação adicional quanto à solicitação de AUE da vacina Sputnik V até então.

Até o momento, a manifestação da GGMed sobre as incertezas dessa vacina foi apresentada como subsídios para tomada de decisão desta Agência nos pedidos de autorização excepcional de importação.

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

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

Além disso, para a concessão da AUE para a Sputnik V, a empresa União Química deverá responder alguns pontos questionados, conforme apontado nas observações técnicas da área, descritas abaixo:

A caracterização da substância ativa de vacinas é feita por meio de testes complexos que têm por objetivo fornecer o entendimento de características físicas, químicas e biológicas da vacina. Esta caracterização deve ser realizada com um número mínimo de lotes da substância ativa para que seja possível

avaliar a variabilidade considerada aceitável para o produto. A empresa União Química apresentou dados de caracterização referentes a apenas um lote de desenvolvimento da vacina e os testes realizados não foram considerados suficientes para avaliar o perfil completo do produto. Portanto, a empresa ainda não demonstrou todas as características físicas, químicas e biológicas da substância ativa e sua respectiva homogeneidade ou variabilidade aceitável. Um problema resultante de uma caracterização insuficiente é o desenvolvimento de uma estratégia de controle inadequada, com impacto na avaliação da manutenção das características da vacina após alterações no processo ou local de fabricação, pois não se tem informações sobre as variações possíveis e aceitáveis entre o produto antes e após a alteração e se essas variações podem afetar a eficácia e a segurança da vacina.

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

Um ponto de grande preocupação para a Anvisa é a ocorrência de adenovírus replicante na vacina e a ausência de avaliação adequada sobre a relação de presença dos adenovírus replicantes com a segurança da vacina. 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_vectorized_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 a base de adenovírus avaliadas pela Anvisa até o momento, pois nestas a presença de vírus replicantes não é permitida e não foi detectada, e diverge também do próprio perfil-alvo da vacina Sputnik V, onde foi demonstrado que os bancos de semente viral não possuíam adenovírus competentes para replicação, fato revertido durante a cultura em células.

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>). A empresa União Química não apresentou 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-vectorized-vaccines_en.pdf). Detalhamento sobre a avaliação não clínica e clínica e as deficiências detectadas estão descritas mais adiante. 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.

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 obtidos com o produto a ser enviado para o Brasil.

A caracterização das impurezas relacionadas ao processo e ao produto é essencial para garantir que a empresa conheça o perfil de impureza 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.

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.

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.

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.

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

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.

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.

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 preocupação adicional devido ao quantitativo de vírus replicantes permitidos, característica que outras vacinas Covid-19 com plataformas similares de vetores virais aprovadas até o momento não possuem.

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

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

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

Neste contexto de ausência de respostas da empresa União Química e impossibilidade de manifestação da Anvisa quanto ao pedido de Autorização de Uso emergencial, cabe destacar que a avaliação da AUE segue um processo de revisão aberto e transparente, de forma a garantir que a vacina atenda aos padrões científicos de qualidade, eficácia, segurança e de fabricação necessários para apoiar o uso de emergência no Brasil.

2.3. Da Autorização Excepcional de Importação

Na Autorização Excepcional de Importação - AEI os dados técnico-científicos gerados para a comprovação da qualidade, segurança e eficácia na vacina não serão avaliados pela Anvisa para a aprovação do medicamento. É necessário, entretanto, que se tenha um parecer de agência internacional com a avaliação dos referidos dados, de modo a demonstrar, de forma inequívoca, que o medicamento é seguro e eficaz para o uso pretendido. A flexibilização, neste instrumento, é reconhecer uma avaliação feita por agência distinta da Anvisa, desde que tal avaliação esteja disponível.

3. Conclusão

Depreende-se que na Autorização de Uso Emergencial - AUE, há uma flexibilização da apresentação dos requisitos necessários para a aprovação de um medicamento ou vacina para utilização pela população brasileira, comprometendo a empresa solicitante, além do monitoramento da administração do produto experimental, a apresentar os dados necessários em um momento posterior, de modo a impedir que a população brasileira seja exposta a produtos inadequados. O pedido de AUE realizado pela União Química para a vacina Spuútnik V encontra-se aguardando o cumprimento das pendências verificadas.

Até o momento, não há parecer ou relatório técnico de análise disponível para a vacina Sputnik V emitido por qualquer autoridade que tenha autorizado o uso emergencial ou concedido o registro da referida vacina. Também, não consta qualquer documento que ateste que os fabricantes mencionados no certificado de registro do produto seguem as diretrizes internacionais das Boas Práticas de Fabricação. Dessa forma, verifica-se que até o momento não há dados suficientes para se realizar uma análise de benefício-risco positiva sobre a vacina Sputnik V.

Pelo verificado na análise preliminar de dados técnicos da vacina Sputnik V, a vacina ainda está em desenvolvimento de processo de fabricação em larga escala, pelo qual seria possível o fornecimento de lotes para o Brasil. Além disso, o seu controle de qualidade não está adequado para garantir a segurança dos indivíduos vacinados com o produto nem a sua eficácia, visto que os testes de controle de qualidade não reportam os resultados necessários para demonstrar que a quantidade de partículas virais infectantes necessárias a uma resposta imune robusta estaria presente na vacina.

Portanto, em face das incertezas técnicas apresentadas, para proteção à saúde pública e cumprimento da missão da Anvisa, considerando o cenário da pandemia, a GGMED recomendou a adoção das seguintes 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:

- 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 demonstrem a ausência de adenovírus replicante, controle de agentes adventícios, a potência da vacina e também assegurem a sua qualidade. É fundamental que sejam disponibilizados os Procedimentos Operacionais Padrão, materiais de referência, protocolos e insumos específicos.

- 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 e que apresentem 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, 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.



Produtos Biológicos Substituto(a), em 29/06/2021, às 19:53, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. § 3º do art. 4º do Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020
http://www.planalto.gov.br/ccivil_03/_ato2019-2022/2020/decreto/D10543.htm.



A autenticidade deste documento pode ser conferida no site <https://sei.anvisa.gov.br/autenticidade>, informando o código verificador **1508368** e o código CRC **5E923609**.

Referência: Processo nº 25351.918347/2021-94

SEI nº 1508368