

VOTO Nº N° 6/2021/DIRE2/ANVISA/2021/SEI/DIRE2/ANVISA

Processo nº 25351.900666/2021-43

Solicitação de autorização temporária de uso emergencial, em caráter experimental, de vacinas Covid-19, do Instituto Butantan e da Fundação Oswaldo Cruz (FIOCRUZ)

Processo nº 25351.900503/2021-61

Processo nº 25351.900460/2021-13

Área responsável: Gerência Geral de Medicamentos e Produtos Biológicos-GGMED
Gerência-Geral de Fiscalização e Inspeção Sanitária-GGFIS
Gerência-Geral de Monitoramento de Produtos Sujeitos à Vigilância Sanitária-GGMON

Relatora: Meiruze Sousa Freitas

1. Relatório

O presente voto trata de duas solicitações distintas de autorização temporária de uso emergencial, em caráter experimental, de vacinas contra a Covid-19 recebidas por esta Agência em 08 de janeiro de 2021, por meio do Sistema de Produtos e Serviços sob Vigilância Sanitária - DATAVISA, protocolados pelo Instituto Butantan às 09:24h e pela Fundação Oswaldo Cruz-Fiocruz às 15:50h.

Os processos foram avaliados com a urgência que a solicitação requer, pelas áreas técnicas da ANVISA, Gerência Geral de Medicamentos e Produtos Biológicos - GGMED, Gerência Geral de Inspeção e Fiscalização Sanitária - GGFIS e Gerência Geral de Monitoramento - GGMON, que consideraram, os dados e informações presentes nos processos, a ameaça representada pela emergência de saúde pública atualmente presente no Brasil e no mundo, bem como o benefício que pode advir do uso dessas vacinas em discussão e em deliberação por esta Diretoria Colegiada.

As três áreas técnicas se manifestaram com relação a documentação apresentada pelas duas instituições. As avaliações estão presentes nos pareceres emitidos pelas gerências gerais.

Diante dos pareceres técnicos, emitidos por equipe multidisciplinar de servidores especialistas de diferentes áreas da Anvisa e disponíveis nos respectivos processos de submissão, é possível observar que a via regulatória da autorização de uso emergencial estabelecida pela Anvisa envolve uma avaliação rigorosa dos dados de ensaios pré-clínicos, clínicos de fase I, II e III, bem como dados adicionais substanciais sobre segurança, eficácia, qualidade e um plano de gerenciamento de risco. Dessa forma, guiados pela ciência, assim como pelas evidências, resultados e informações apresentados até o momento, referentes a qualidade, os ensaios clínicos, as Boas Práticas de Fabricação e o monitoramento, os processos foram analisados pelas áreas da Anvisa competentes.

Nesta reunião de Diretoria Colegiada, está em deliberação os resultados da avaliação dirigida por esta relatoria referentes as seguintes vacinas contra à Covid-19:

1. **Instituto Butantan (IB)**

Coronavac - Vacina adsorvida COVID-19 (Inativada)

Fabricante: Sinovac Life Sciences Co., Ltd.

Parceria: IB/ Sinovac

Processo: 25351.900460/2021-13 referentes a 6.000.000 de doses.

A CoronaVac é uma vacina de 1ª geração, produzida a partir do vírus inativado, desenvolvida pela Sinovac Life Science Co. Ltd., que realizou as etapas pré-clínicas e os ensaios clínicos fase I e II na China. O Instituto Butantan patrocina e conduz o ensaio clínico fase III no Brasil, para solicitação do registro do produto. Após o início do estudo fase III no Brasil pelo Instituto Butantan, outros ensaios clínicos fase III com a vacina adsorvida covid-19 (inativada) da Sinovac foram iniciados na Turquia e Indonésia.

O imunizante ainda não foi oficialmente registrado na China, mas foi autorizado em regime de uso emergencial em julho e anunciado oficialmente no mês agosto de 2020.

2. **Fundação Oswaldo Cruz (Fiocruz) - INSTITUTO DE TECNOLOGIA EM IMUNOBIOLOGICOS - Bio-Manguinhos**

Covishield - Vacina covid-19 (recombinante)

Fabricante: Serum Institute of India Pvt. Ltd.

Parceria: Fiocruz/ Astrazeneca

Processo: 25351.900503/2021-61, referentes a 2.000.000 doses.

A vacina desenvolvida pela AstraZeneca/Oxford, objeto de parceria dos fabricantes com a Fiocruz e o Governo brasileiro, é uma vacina de vetor baseada em um adenovírus de chimpanzé ao qual é acoplada a porção imunogênica do novo Coronavírus (sua espícula). O desenvolvimento dessa vacina foi acelerado devido ao fato de parte dos testes iniciais terem sido feitos por ocasião do desenvolvimento de uma vacina contra outro tipo de Coronavírus, no ano de 2019.

Vale esclarecer que a vacina objeto de submissão de autorização temporária para uso emergencial apresentada pela Fiocruz, neste momento, difere em alguns aspectos de fabricação e controles da vacina da Astrazeneca/Oxford, objeto de avaliação ou autorização emergencial concedida por outras autoridades, como é o caso da vacina autorizada no Reino Unido.

Destaca-se que a vacina produzida pelo Serum Institute of India/Astrazeneca, objeto da solicitação de autorização para uso emergencial submetida pela Fiocruz, foi autorizada para uso emergencial na Índia em 03 de janeiro de 2021 e em Bangladesh em 12 de janeiro de 2021.

2. **Análise**

A pandemia causada pelo SARS-CoV-2 desafia a saúde global em proporções

nunca antes observadas. Desde o seu início até hoje, já contaminou mais de 90 milhões de seres humanos em todo o mundo, levando a óbito mais de 2 milhões de pessoas. O nosso País atualmente responde por 10% do total das mortes observadas no mundo. Até o momento, não contamos com alternativa terapêutica, aprovada e disponível para prevenir ou tratar a doença causada pelo novo Coronavírus. Assim, compete a cada um de nós, instituições públicas e privadas, sociedade civil organizada e cidadãos, cada um na sua esfera de atuação, tomarmos todas as medidas ao nosso alcance para, no menor tempo possível, diminuirmos o impacto devastador da Covid-19 sobre as vidas do nosso país.

Até a data de 15 de janeiro de 2021 o Brasil registrou 208.246 óbitos por Covid-19 e 8.393.492 casos confirmados de infecção por SARS-CoV-2, de acordo com os dados publicados pelo [consórcio de veículos de imprensa](#) a partir dos dados coletados das Secretarias Estaduais de Saúde.

Guiada por sua missão, a Anvisa tem promovido desde o início de 2020 ações regulatórias de modo a instrumentalizar o País ao pronto enfrentamento à Pandemia. No intuito de propiciar que vacinas seguras, eficazes e com qualidade pudessem chegar à nossa população o mais rápido possível, a Agência revisou seu marco regulatório, flexibilizando e simplificando requisitos técnicos, sempre que possível, mas de maneira alinhada às melhores práticas regulatórias internacionais. Nesse diapasão, promoveu inúmeras reuniões com desenvolvedores para compreender, esclarecer e orientar o processo regulatório que suporta o desenvolvimento de possíveis vacinas a serem ofertadas à população brasileira. Ainda que os anseios de todos nós, inclusive da Anvisa, fossem para que os processos corressem de forma ainda mais célere, a Agência só pode atuar a partir da submissão do pedido de autorização de uso emergencial ou registro, sendo imprescindível que nos processos submetidos contenham os estudos e dados necessários para avaliação e decisão da Agência.

As medidas regulatórias com ditames especiais permitiram um rito extraordinário, para dar mais celeridade as análises e possibilitando que as empresas pudessem apresentar a documentação técnica à medida em que fosse concluída cada etapa, assim como, possibilitou que a Agência promovesse a análise da documentação na proporção que fosse apresentada pela empresa responsável pela submissão e desenvolvedora, para cada vacina. Além da otimização, as medidas visaram acelerar o acesso à vacina sem comprometer a saúde da população.

Como os senhores viram nas apresentações, os tempos regulatórios adotados pela Agência foram alcançados em tempo recorde, não só para os padrões nacionais, mas também internacionais. Tomo a liberdade para, neste momento, reconhecer e agradecer a dedicação, a excelência científica e o compromisso do corpo técnico da Agência que faz da conclusão da avaliação das candidatas a vacinas sua prioridade absoluta, em prol da saúde da população brasileira. Assim, entendo que, juntamente com os profissionais de saúde, os cientistas e desenvolvedores de vacinas, nossos servidores compõem a equipe dos verdadeiros heróis no enfrentamento à Pandemia.

Para este pedido histórico e imprescindível neste cenário de pandemia, foram adotados os procedimentos especiais, nos termos da Resolução - RDC nº 444/2020, que estabelece a autorização temporária de uso emergencial, em caráter experimental, de vacinas Covid-19 para o enfrentamento da emergência de saúde pública de importância nacional decorrente do surto do novo coronavírus (SARS-CoV-2), e do Guia nº 42/2020, que dispõe sobre os requisitos necessários para submissão de solicitação de autorização temporária de uso emergencial, em caráter experimental, de vacinas Covid-19. A figura de autorização temporária de uso emergencial foi criada para casos em que não há uma alternativa adequada, aprovada e disponível de vacina para prevenir ou diminuir a gravidade da COVID-19. Além disso, a totalidade das evidências científicas disponíveis, incluindo dados de

ensaios adequados e controlados suficientes, para concluir que a vacina pode ser eficaz em prevenir a doença ou mesmo suas condições graves. Por fim, a autorização para uso emergencial de uma vacina, para ser concedida precisa deixar claro que os seus benefícios conhecidos e potenciais superam os riscos.

Com base nesse arcabouço regulatório, a Anvisa tem fornecido orientações regulatórias aos fabricantes de vacinas COVID-19 em relação aos dados necessários para determinar se os benefícios de vacinas propostas superam seus riscos. Isso inclui demonstrar que informações de fabricação garantem a qualidade e consistência das vacinas, juntamente com dados de pesquisa clínica de Fase 3 demonstrando sua segurança e eficácia de forma clara e consistente.

O procedimento de autorização de uso de emergencial avalia a adequação das candidatas a vacinas COVID 19 para o uso durante a atual emergência de saúde pública, permitindo, mesmo em um cenário de grandes incertezas, que sejam adotadas as estratégias de saúde pública necessárias para minimizar o mais rápido possível os impactos dessa pandemia.

Faço breve contextualização sobre a necessidade de se conduzir os **estudos clínicos** de forma adequada e harmonizada com as melhores práticas internacionalmente aceitas. É certo que a avaliação da eficácia de uma vacina é complexa para muitas doenças, mas, particularmente no caso da SARS-CoV-2, em que a compreensão fundamental do vírus ainda está evoluindo, a complexidade aumenta ainda mais. Várias vacinas estão sendo testadas em todo o mundo, em diferentes fases do estudo clínico, que avaliam a eficácia e a segurança de cada vacina. Sabemos que para o Brasil, com suas especificidades epidemiológicas e desafios próprios no enfrentamento à pandemia, é essencial que haja vacinas disponíveis o quanto antes.

Considerando a existência de uma diversidade de plataformas e tecnologias que podem ser relevantes em distintos contextos epidemiológicos, é essencial o emprego de abordagens e métodos padronizados, consolidados e internacionalmente reconhecidos para avaliar diferentes desfechos de eficácia e segurança. Somente dessa forma é possível garantir a confiabilidade das informações técnicas das diversas vacinas em desenvolvimento. Os ensaios clínicos se consolidaram como método de escolha para avaliação de intervenções, motivada pela multiplicação de formas de intervenção e proteção contra procedimentos ineficazes ou mesmo nocivos à saúde.

Neste momento, passo a considerações relacionadas a aspectos essenciais das vacinas avaliados pela Anvisa:

Quanto à **Imunogenicidade**, que é a capacidade que uma vacina tem de estimular o sistema imunológico a produzir anticorpos, no processo de desenvolvimento das vacinas, a segurança biológica e a imunogenicidade devem ser caracterizadas e investigadas durante a avaliação clínica.

Quanto à **segurança**, uma vacina covid-19, para vir a ser autorizada para uso temporário e emergencial, deve apresentar todos os dados de segurança compilados a partir de estudos realizados com a vacina, com dados da fase I e II focados em eventos adversos graves e casos graves de COVID-19 observados entre os participantes do estudo. Os dados de segurança da fase III devem incluir a caracterização das reações adversas esperadas logo após a vacinação.

Quanto à **eficácia**, a autorização de uso emergencial exige a determinação clara de que tanto os benefícios conhecidos quanto os potenciais da vacina superam os seus riscos. Para que uma vacina COVID-19 possa ser administrada em larga escala, a milhões de

indivíduos, é essencial a submissão pelo laboratório desenvolvedor de dados adequados para informar uma avaliação dos benefícios e riscos da vacina, de modo a apoiar a emissão de uma autorização temporária de uso emergencial. Isso significa que os estudos e dados enviados devem atender aos critérios de sucesso pré-especificados para o desfecho primário da eficácia do estudo, como descrito no Guia 42/2020, ou seja, uma estimativa pontual para um ensaio de eficácia controlado por placebo de pelo menos 50%.

Feitas as considerações gerais sobre o tema, passo a tratar das questões mais específicas relacionadas às avaliações realizadas. Informo que, neste voto, incorporo na integralidade os pareceres técnicos constantes nos respectivos processos da autorização temporária de uso emergencial, bem como as apresentações aqui realizadas pela Gerência-Geral de Medicamentos e Produtos Biológicos- GGMed, Gerência-Geral de Fiscalização e Inspeção Sanitária- GGFIS e Gerência-Geral de Monitoramento de Produtos Sujeitos à Vigilância Sanitária- GGMon e o relatório com as bases técnicas para decisão do uso emergencial, em caráter experimental, de vacinas contra a Covid-19, que será disponibilizado no portal da Anvisa após a decisão da Diretoria Colegiada.

Listo abaixo as conclusões apresentadas em cada um dos pareceres técnicos das áreas e, em seguida, agrego questões e considerações relevantes sob o ponto de vista desta Segunda Diretoria:

Coronavac/Instituto Butantan:

- Quanto ao **cumprimento das Boas Práticas de Fabricação**, a documentação complementar apresentada à Anvisa de 10 a 16 de janeiro de 2021, aliada à inspeção realizada pela Anvisa de 30 de novembro a 04 de dezembro de 2020 nas instalações da empresa Sinovac Life Sciences Co. Ltd., localizada na China, demonstram o cumprimento das Boas Práticas de Fabricação para sustentar o uso emergencial da vacina, no atual cenário pandêmico e de calamidade em saúde pública.
- Quanto à avaliação do **Plano de Gerenciamento de Risco** [USO EMERGENCIAL] no âmbito dos requisitos de Farmacovigilância, se apresenta em conformidade com o Guia nº 42/2020, a RDC nº 444/2020, a RDC nº 406/2020 e a IN nº 63/2020. Desta forma, as medidas adotadas para o gerenciamento de risco da vacina indicam ser compatíveis para o perfil de segurança conhecido até o momento.
- O monitoramento do uso do produto poderá possibilitar a identificação de novos riscos e a necessidade de ações de minimização de risco pós-autorização.
- Estudos complementares pós-autorização são fundamentais principalmente para avaliar o perfil de segurança em populações ou subgrupos não contemplados nos ensaios clínicos fase III, populações estas que podem vir a ser vacinadas por definição do Programa Nacional de Imunizações.
- Quanto à **eficácia e segurança**, foram apresentados dados clínicos pivotais obtidos de um ensaio clínico fase 3 que demonstram que até data de corte de dados, de 16 de dezembro de 2020, para a análise interina de eficácia, houve proteção conferida pela vacina Coronavac contra COVID-19, com eficácia de 50,39% a partir de 15 dias após a segunda dose em participantes que receberam duas doses de vacina. Dessa forma os resultados de eficácia atendem aos critérios de eficácia estabelecidos no Guia 42/2020 e às diretrizes da Organização Mundial da Saúde-OMS sobre o perfil alvo para vacinas Covid-19. Um perfil de segurança aceitável para uma vacina pode ser estabelecido para a população geral, mas há dados escassos em idosos e em pacientes com comorbidades.

Covishield®/Fiocruz/Astrazeneca/Oxford

- Quanto ao **Cumprimento das Boas Práticas de Fabricação** relativas à fabricação da vacina Covishield, considerando o sistema da qualidade, as abordagens utilizadas pelo Serum Institute para qualificação de utilidades, equipamentos, validação de processo, validação de processos assépticos e monitoramento ambiental foram consideradas adequadas com relação às Boas Práticas de Fabricação durante inspeção realizada pela Anvisa em janeiro de 2020, bem como a documentação adicional apresentada pelo Serum Institute para fabricação em suas instalações da vacina Covid-19 Covishield®, as informações atualmente de posse desta Anvisa demonstram o cumprimento das Boas Práticas de Fabricação para possibilitar o uso emergencial da vacina, no atual cenário pandêmico e de calamidade em saúde pública.
- Quanto à avaliação do **Plano de Gerenciamento de Risco**, considerando as diretrizes da RDC nº 444/2020 e do Guia nº 42/2020, as medidas adotadas para o gerenciamento de risco da vacina indicam ser compatíveis para o perfil de segurança conhecido até o momento. O monitoramento do uso do produto poderá possibilitar a identificação de novos riscos e a necessidade de ações de minimização de risco pós-autorização.
- Com relação à **eficácia e segurança** da vacina Covishield®, foram apresentados dados clínicos obtidos de uma análise interina integrada de 4 estudos clínicos conduzidos no Brasil, Reino Unido, e África do Sul, para dar suporte à utilização dessa vacina para imunização ativa de adultos com idade a partir dos 18 anos para a prevenção da COVID-19. Os dados apresentados demonstram que a eficácia global da vacina é de 70,42% para a prevenção da COVID-19. Dessa forma, os resultados de eficácia atendem aos critérios estabelecidos no Guia nº 42/2020 da Anvisa. Um perfil de segurança aceitável para uma vacina pôde ser estabelecido. De forma geral, os testes, especificações e métodos do controle de qualidade foram considerados adequados para avaliar a qualidade do produto terminado, no contexto do uso emergencial. Considerando a situação de Pandemia da Covid-19, o perfil de eficácia e segurança da vacina Covishield foram considerados aceitáveis para a indicação proposta.

Após a avaliação dos pareceres da Gerência Geral de Medicamentos e Produtos Biológicos-GGMED, da Gerência-Geral de Fiscalização e Inspeção Sanitária- GGFIS e da Gerência-Geral de Monitoramento de Produtos Sujeitos à Vigilância Sanitária-GGMON, permitiu a esta relatoria concluir que, ressalvadas algumas incertezas ainda existentes pelo estágio de desenvolvimento das vacinas em apreço, os benefícios conhecidos e potenciais das duas candidatas a vacinas superam os riscos conhecidos e potenciais trazidos por cada uma delas. Entretanto, ambas atendem aos critérios necessários de qualidade, segurança e eficácia para o uso emergencial.

Faço ressalva a um ponto crítico relacionado à vacina Coronavac, que requer abordagem complementar quanto a imunogenicidade.

A ausência da quantificação dos anticorpos nas amostras biológicas dos voluntários participantes dos estudos, conforme previsto no desenho do ensaio clínico fase III, nos impede de responder neste momento, a seguinte pergunta “Por quanto tempo perdura no organismo dos indivíduos que receberam a vacina, a proteção conferida pela vacina Coronavac?”

Dessa forma, no contexto da relação benefícios x riscos, consultamos à Procuradoria Federal junto à Anvisa, quanto à viabilidade de condicionar a autorização de uso emergencial da vacina Coronavac à celebração de Termo de Compromisso a ser firmado

entre a Agência e o Instituto Butantan. Este Termo determina que até o dia 28 de fevereiro de 2021 os resultados dos estudos de imunogenicidade devem ser apresentados à ANVISA, por meio de aditamento ao processo, complementando portanto, o conhecimento quanto à imunidade conferida aos voluntários que receberam a vacina na etapa fase III de desenvolvimento clínico. Tal informação é essencial para conclusão quanto a duração da resposta imunológica nos indivíduos vacinados.

O Instituto Butantan informou à Anvisa que dispõe de amostras biológicas coletadas dos voluntários antes e após a aplicação da vacina utilizada nos ensaios clínicos fase III, conduzidos no Brasil. Assim, restou prejudicada, a expectativa da Anvisa de concluir o processo com os estudos que comprovem o tempo que dura a resposta imunológica gerada pela vacina Coronavac.

Entretanto, as demais evidências analisadas até o momento pela Agência sugerem que a eventual aprovação da requerida autorização apresenta relação benefício x risco favorável, mesmo considerando as incertezas inerentes a este processo.

Neste contexto, para superar a ausência dos estudos de imunogenicidade, esta relatoria considerou os resultados preliminares da imunogenicidade nos ensaios clínicos fase I e fase II, a avaliação qualitativa da presença de anticorpos nas amostras biológicas dos voluntários participantes dos ensaios clínicos fase III, as avaliações quanto às boas práticas de fabricação, à qualidade, segurança e eficácia global de 50,39 %, bem como o plano de minimização de risco, o programa de monitoramento e as obrigações do responsável técnico e legal e do Presidente do Instituto Butantan de apresentar os estudos de imunogenicidade estabelecidos no Termo de Compromisso. Por fim, neste momento, ressalto que a apresentação dos estudos de imunogenicidade não foram isentados pela Agência, entretanto, no contexto da pandemia e dos eventuais benefícios da vacinação, entendo que a Anvisa poderá prosseguir com a conclusão do processo que se refere a autorização emergencial da Coronavac.

Frente à solicitação da Segunda Diretoria, a Procuradoria se manifestou por meio do PARECER n. 00001/2021/GAB/PFANVISA/PGF/AGU, no sentido de haver fundamento jurídico para celebração do termo de compromisso entre a ANVISA e o Instituto Butantan e por consequência, o Procurador Chefe, por delegação de competência do Advogado Geral da União e do Procurador Geral Federal, autorizou que o ato seja celebrado pela Diretoria Colegiada da ANVISA.

Baseado nas diretrizes regulatórias para a autorização de uso emergencial, o Instituto Butantan e a Fiocruz/Astrazeneca ainda devem continuar a gerar dados para permitir o registro sanitário na Anvisa tão logo possível, que avaliará dados de qualidade e clínicos adicionais gerados a partir dos testes com as vacinas e implantação do monitoramento para garantir que as vacinas atendam aos padrões necessários de qualidade, segurança e eficácia para uma disponibilidade mais ampla.

O Instituto Butantan e a Fiocruz, a Secretaria de Vigilância em Saúde do Ministério da Saúde e a ANVISA devem continuar a monitorar de perto a segurança dessas vacinas. Uma vacina só é de fato eficaz se as pessoas estiverem dispostas a tomá-la, portanto, garantir a confiança em sua segurança é crucial. Assim, faço um destaque para o monitoramento contínuo da segurança das vacinas após a autorização de uso emergencial, pois os sistemas de monitoramento e as fontes de informações adicionais devem ser capazes de captar os eventos adversos, os quais podem não ter sido observados nos estudos clínicos. Se um evento adverso inesperado for observado, os especialistas devem atuar, estudando rapidamente para avaliar se é uma real preocupação de segurança, decidindo se há necessidade de alterações nas recomendações das vacinas a serem utilizadas no Brasil.

Esse monitoramento é fundamental para garantir que os benefícios continuem a superar os riscos para as pessoas que recebem vacinas contra a COVID-19. Portanto, destaco a importância da publicação das [“Diretrizes e Estratégias de Farmacovigilância para o Enfrentamento da Covid-19”](#), resultado da ação conjunta da Secretaria de Vigilância em Saúde do Ministério da Saúde e da Quinta Diretoria da Anvisa, a qual propõe uma atuação integrada de várias entidades: estabelecimentos de saúde, secretarias estaduais e municipais de saúde, coordenações municipais e estaduais de imunização, Vigilâncias Epidemiológicas, ANVISA, Instituto Nacional de Controle de Qualidade em Saúde -INCQS e detentores de registro das vacinas, com objetivos de “estabelecer estratégias e diretrizes para a atuação dos entes envolvidos na vigilância sanitária e epidemiológica das vacinas contra o vírus SARS-CoV-2, de forma a avaliar a segurança do produto a partir da análise de eventos adversos pós-vacinação (EAPV), bem como para identificar, investigar e atuar frente a eventuais problemas relacionados a qualidade dessas vacinas (Queixas Técnicas– QT); durante o período da estratégia de vacinação, estabelecido pelo Plano Nacional de Imunização.”

Ainda que alguns países possam ter implementado o uso das vacinas COVID-19, com base nos dados de segurança e imunogenicidade, o objetivo do desenvolvimento da vacina é obter evidências diretas da sua eficácia para a proteção individual, possibilitando uma resposta coletiva contra a infecção pelo novo coronavírus.

Em seu perfil de alvo para vacinas COVID-19, a Organização Mundial de Saúde -OMS sugeriu que uma demonstração clara de eficácia (em uma base populacional), com estimativa de resposta superior a 50% deve ser um critério mínimo aceitável para qualquer vacina COVID-19. Além disso, a eficácia pode ser avaliada em relação aos estágios diferentes da doença, da sua eliminação e transmissão. Esta definição é necessariamente inespecífica e reflete as complexidades da avaliação da eficácia clínica de vacinas candidatas no contexto desse novo coronavírus.

Assim, uma vacina Covid 19 capaz de reduzir qualquer um desses elementos, pode contribuir para o controle da doença, onde não há medicamentos profiláticos eficazes e com poucos tratamentos disponíveis.

O efeito de uma vacina eficaz no curso da pandemia de SARS-CoV-2 é complexo e há muitos cenários potenciais após a implantação. A capacidade de uma vacina de proteger contra doenças graves e a mortalidade é o parâmetro de relevância para a avaliação de eficácia, pois as internações hospitalares e de cuidados intensivos representam uma grande carga para os sistemas de saúde.

Adicionalmente, recomenda-se que o acompanhamento dos participantes do estudo deve continuar pelo tempo que for viável, idealmente por pelo menos 1–2 anos.

Assim, o Instituto Butantan e a Fiocruz devem:

1. manter contato com a Anvisa para fornecer informações e instruções adequadas para o armazenamento, distribuição e uso da vacina, garantindo a sua qualidade, estabilidade e eficácia, o uso seguro e eficiente;
2. aguardar a liberação do lote pelo Instituto Nacional de Controle da Qualidade em Saúde (INCQS), o qual possui a responsabilidade de liberação de lote de vacinas utilizados no Brasil, por meio da realização de avaliações e a emissão de certificados, tanto no segmento público, quanto no privado;
3. garantir que todo o ciclo de vida da vacina esteja em conformidade, que os lotes tenham sido produzidos e liberados, de acordo com as boas práticas de fabricação e controle para a produção da vacina e do insumo farmacêutico ativo;

4. garantir a continuidade dos ensaios clínicos fase III e o acompanhamento dos voluntários;
5. adotar uma farmacovigilância robusta e contínua capaz de identificar as reações adversas e os sinais que podem comprometer a segurança; e
6. solicitar o registro sanitário;

Exclusivamente, o Instituto Butantan deve cumprir integralmente as determinantes estabelecidas no termo de compromisso, a ser assinado pelo(a) presidente do órgão e responsáveis técnico e legal;

Após toda a contextualização relacionadas aos pedidos de autorização de uso emergencial das vacinas contra a Covid-19, volto a destacar que desde o surgimento da pandemia, e na tentativa de prevenir a rápida disseminação do SARS-CoV-2, cientistas em todo o mundo buscaram desenvolver candidatas a vacinas COVID19 seguras e eficazes, em diferentes plataformas. Assim, com base no conhecimento sobre vacinas para outras patologias virais, alinhado aos dados dos ensaios clínicos em andamento, os especialistas acreditam que a vacinação no enfrentamento à COVID-19 pode ajudar a evitar a proliferação da doença, bem como os seus danos graves à saúde. Ser vacinado, além do benefício de proteger o indivíduo, também favorece a coletividade e, particularmente, as pessoas com risco aumentado de desenvolver as formas graves da Covid-19.

Tem sido observado que uma infecção prévia pelo SARS-CoV-2 pode oferecer alguma imunidade temporária ao indivíduo que a contraiu. Entretanto, apesar de as evidências atuais sugerirem que uma reinfecção com o vírus que causa COVID-19 seria incomum nos 90 (noventa) dias após a infecção inicial, os especialistas não sabem ao certo a duração dessa proteção. O risco do agravamento da doença ou mesmo a morte por COVID-19 supera em muito qualquer benefício que uma imunidade temporária adquirida por infecção traria. Assim, é certo que a vacinação contra COVID-19 ajudará de maneira determinante a proteção individual e coletiva.

Destaca-se nessa questão em particular o caráter estratégico mundialmente reconhecido da vacinação dos profissionais de saúde, essenciais na linha de frente no combate aos danos causados pela Pandemia. O acesso as vacinas e à proteção que elas podem conferir a quem a toma, é questão de segurança nacional, beneficiando diretamente os profissionais de saúde, seus pacientes, familiares, comunidades e a saúde geral de nosso país.

O procedimento de autorização de uso emergencial avalia a adequação das candidatas a vacinas COVID 19 para o uso durante a atual emergência de saúde pública, permitindo, mesmo em um cenário de grandes incertezas, que sejam adotadas as estratégias da saúde pública necessárias para minimizar o mais rápido possível os impactos dessa pandemia.

Vale lembrar que, caso venham a ser autorizadas por esta Diretoria Colegiada, as autorizações temporárias para uso emergencial, não são permissões para a introdução no mercado para fins de comercialização, distribuição e uso, ou seja, não estamos tratando de concessão do registro sanitário, conforme expresso na Lei n° 6.360/1976. Assim, eventual violação da condição da autorização de uso emergencial está sujeita às penalidades previstas na Lei n° 6.437/77, conforme legislação que confere as responsabilidades aos titulares das autorizações.

De maneira adicional, é preciso frisar que nesse processo de autorização de uso emergencial, ambas as demandantes (Instituto Butantan e Fiocruz) devem a todo momento fornecer prontamente à Anvisa quaisquer outros dados, recomendações ou orientações que

sejam gerados nas suas respectivas instituições, ou que de outra forma cheguem ao seu conhecimento, que sejam relevantes para a contínua avaliação do perfil de benefício x risco da vacina, bem como que seja relevante para a segurança e suas condições de uso. Assim, as instituições deverão responder, em tempo previamente estabelecido, a todas as solicitações da Anvisa para dados complementares adicionais relacionados ao processo de fabricação, eficácia, segurança e qualidade da vacina.

Vale ressaltar ainda que a Anvisa pode revisar e ajustar as condições para o uso emergencial em resposta a qualquer resultado que sejam considerados relevantes, incluindo os dados e informações provenientes de outras autoridades reguladoras.

Ressalta-se que estas autorizações, caso aprovadas pela DICOL, serão válidas até que sejam expressamente retiradas pela Anvisa ou mediante a emissão de uma autorização de uso, distribuição e comercialização completa, ou seja, o registro sanitário.

Quanto ao contexto internacional da aprovação de ambas as vacinas aqui avaliadas, mais uma vez registro que, até o momento, a vacina Coronavac, produzida pela empresa Sinovac, objeto da solicitação de autorização de uso emergencial pelo Instituto Butantan, conta com autorização de uso emergencial na China, na Indonésia e na Turquia. Já a vacina produzida pelo Serum Institute of India/Astrazeneca, objeto da solicitação de autorização da Fiocruz, se encontra autorizada para uso emergencial na Índia e em Bangladesh. Vale aqui esclarecer que a vacina objeto de submissão de autorização temporária para uso emergencial apresentada pela Fiocruz, neste momento, difere em alguns aspectos da Astrazeneca/Oxford objeto de avaliação ou autorização emergencial concedida por outras autoridades, como é o caso da vacina autorizada no Reino Unido. Desta forma, foram feitos estudos ponte de comparabilidade que comprovam a equivalência entre elas.

Finalmente, o desenvolvimento de vacinas contra SARS-CoV-2 está sob grande acompanhamento da população, dos políticos e da mídia. No âmbito regulatório e de saúde pública, os resultados de eficácia de uma vacina contra SARS-CoV-2 devem ser avaliados criticamente conforme os requisitos científicos para que se tenha adequado significado clínico, para que possa ser utilizado na população brasileira. Nesse sentido, guiados pela ciência e pelos dados, a equipe de servidores da Anvisa, concluiu que os benefícios conhecidos e potenciais da vacina superam seus riscos. Registro que os servidores da Agência têm trabalhado com dedicação integral e com o devido senso de urgência para realizar avaliações abrangentes e rigorosas dos dados enviados para vacinas para prevenir a COVID-19. Peço a devida licença para uma breve pausa para aplaudir o trabalho realizado por todos e já externo a minha admiração e os meus agradecimentos.

As decisões a serem deliberadas nesta reunião pública da Diretoria Colegiada, demonstram nosso constante compromisso com a saúde do povo brasileiro, garantindo que nossos padrões científicos e a integridade dos processos de avaliação foram mantidos.

Nessa jornada, a Anvisa no seu difícil dialeto técnico, buscou comunicar-se com a sociedade, usando das suas ferramentas para manter e ampliar o compromisso com a transparência, destaco as inúmeras entrevistas concedidas pelo Gerente Geral de Medicamentos e Produtos Biológicos (Gustavo Mendes), as notas publicadas no portal da ANVISA, o mapa das vacinas, o andamento da análise das vacinas e o painel público lançado em 09/01/2021, que permitiu acompanhar passo a passo, o andamento da submissão de documentos e a análise dos pedidos de uso emergencial de vacinas para Covid-19.

Antes de proferir meu voto, faço o seguinte destaque:

Reconheço o marco histórico e a contribuição valorosa da Autorização de Uso

Temporário e Emergencial da Vacina COVID-19 no enfrentamento da Pandemia, ressalto ainda o caráter decisivo das medidas de proteção e distanciamento social nesse momento, em especial até que quantidades suficientes de doses de vacinas sejam disponibilizadas à população brasileira.

3. **Voto**

Quanto às duas vacinas, voto pelo cumprimento:

1. Quanto à vacina Coronavac, desenvolvida pelo Instituto Butantan, voto pela aprovação temporária do seu uso emergencial, condicionada à assinatura do Termo de Compromisso em anexo e a subsequente publicação do seu extrato no Diário Oficial da União.
2. Quanto à vacina Covishield, cuja solicitação de uso emergencial foi protocolado pela Fundação Oswaldo Cruz, voto pela aprovação temporária do seu uso emergencial, referente a 2 milhões de doses, os efeitos dessa decisão passam a vigorar a partir da publicação do extrato de deliberação da presente reunião ou da ciência oficial da decisão via ofício.

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

ANEXO

TERMO DE COMPROMISSO

Termo de Compromisso firmado entre a Agência Nacional de Vigilância Sanitária – ANVISA e o Instituto Butantan, para complementação de dados e provas adicionais como requisito para validade da concessão pela ANVISA de autorização temporária de uso emergencial, em caráter experimental, da vacina Coronavac, expediente nº 0091105/21-4, no âmbito da ANVISA, para o enfrentamento da emergência de saúde pública de importância nacional decorrente do surto do novo coronavírus (SARS-Cov-2), de que trata a Resolução de Diretoria Colegiada – RDC nº 444, de 10 de dezembro de 2020.

A AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA - ANVISA, por sua Diretoria Colegiada, no uso das competências que lhe conferem os arts. 7º, inciso III, e 15, inciso IV, da Lei nº 9.782, de 26 de janeiro de 1999, os arts. 3º, inciso III, 4º, “caput”, e 11, inciso VI, do Anexo I do Decreto nº 3.029, de 16 de abril de 1999, e os arts. 2º e 7º, inciso IV, do Regimento Interno, aprovado nos termos da Resolução de Diretoria Colegiada – RDC nº 255, de 10 de dezembro de 2018, neste ato representado pelo seu Diretor-Presidente, nos termos do art. 47, incisos I e IX, do Regimento Interno, doravante denominada “**ANVISA**”, na qualidade de COMPROMITENTE, e o **INSTITUTO BUTANTAN**, pessoa jurídica de direito público, neste ato representado pelo Sr Dimas Covas, Diretor, pelo Sr. José Roberto Drugowich de Felício, Responsável legal, e pelas Sras Silvia Regina Quintana Sperb, Responsável Técnica e Alina Souza Gandufe, Responsável Técnica, doravante denominado “**BUTANTAN**” na qualidade de COMPROMISSÁRIO,

RESOLVEM

Celebrar o presente **TERMO DE COMPROMISSO**, com fundamento no art. 26 do Decreto-Lei nº 4.657, de 4 de setembro de 1942, e no art. 10 do Decreto federal nº 9.830, de 10 de junho de 2019, em conformidade com as cláusulas e condições a seguir descritas:

DAS OBRIGAÇÕES E DOS PRAZOS

CLÁUSULA PRIMEIRA – Pelo presente Termo de Compromisso, o **BUTANTAN** se compromete a apresentar à **ANVISA** dados e provas adicionais como requisito para validade da concessão pela **ANVISA** de autorização temporária de uso emergencial, em caráter experimental, da vacina Coronavac, expediente nº 0091105/21-4 no âmbito da **ANVISA**, para o enfrentamento da emergência de saúde pública de importância nacional decorrente do surto do novo coronavírus (SARS-Cov-2), de que trata a Resolução de Diretoria Colegiada – RDC nº 444, de 10 de dezembro de 2020.

CLÁUSULA SEGUNDA – Os dados e provas adicionais a serem apresentados pelo **BUTANTAN** à **ANVISA** encontram-se descritos a seguir e também deverão ser entregues nos seguintes prazos:

1) Avaliação da resposta imunogênica de participantes do estudo clínico de fase 3 da vacina Coronavac que desenvolveram a doença e um subgrupo de 10% dos participantes que não desenvolveram a doença nos períodos pré-vacinação, duas semanas e quatro semanas após a vacinação. Prazo: 28 de Fevereiro de 2021.

PARÁGRAFO ÚNICO – O **BUTANTAN** apresentará os dados e provas adicionais de que trata o presente Termo de Compromisso por meio do sistema de peticionamento eletrônico da **ANVISA**, pelo código de assunto 11363 - ADITAMENTO - Termo de Compromisso.

CLÁUSULA TERCEIRA – Os dados e as provas adicionais serão analisados pela **ANVISA** em relação à cada item conforme o seguinte cronograma:

1) Avaliação da resposta imunogênica de participantes do estudo clínico de fase 3 da vacina Coronavac que desenvolveram a doença e um subgrupo de 10% dos participantes que não desenvolveram a doença nos períodos pré-vacinação, duas semanas e quatro semanas após a vacinação. Prazo: 31 de Março de 2021

PARÁGRAFO PRIMEIRO – A partir da análise de cada item, a **ANVISA** comunicará ao **BUTANTAN** a respeito de sua análise e se houve ou não a satisfação da pendência a ser cumprida.

PARÁGRAFO SEGUNDO – Na hipótese do Parágrafo Primeiro, caso a **ANVISA** entenda que a pendência não foi cumprida e que haja necessidade de esclarecimentos, novas informações ou dados e provas adicionais, será concedida prorrogação de prazo, uma única vez, por meio de exigência, para satisfação pelo **BUTANTAN**.

PARÁGRAFO TERCEIRO – O **BUTANTAN** atenderá a exigência feita pela **ANVISA**, conforme Parágrafo Segundo, por meio do sistema de peticionamento eletrônico da **ANVISA**, pelo código de assunto 11363 - ADITAMENTO - Termo de Compromisso.

PARÁGRAFO QUARTO – No prazo de 10 (dez) dias, após o recebimento dos esclarecimentos, informações ou dados e provas adicionais, conforme Parágrafo Terceiro, a **ANVISA** decidirá em caráter final se houve ou não a satisfação da pendência a ser cumprida pelo **BUTANTAN**.

PENALIDADES

CLÁUSULA QUARTA – Na hipótese da existência de indícios ou de efetivo descumprimento, parcial ou total, do presente Termo de Compromisso, a **ANVISA** notificará o **BUTANTAN** para que apresente justificativas no prazo de 10 (dez) dias.

PARÁGRAFO PRIMEIRO - Decorrido o prazo sem manifestação do **BUTANTAN**, considerar-se-ão descumpridas as Cláusulas do presente Termo de Compromisso.

PARÁGRAFO TERCEIRO - Na ausência de consenso quanto à caracterização de descumprimento ou de causa de força maior ou caso fortuito, que justifique o descumprimento, a ANVISA e o **BUTANTAN** desde logo convencionam que a questão será dirimida em primeiro lugar pela Câmara de Conciliação e Arbitragem da Administração Federal, da Advocacia-Geral da União.

CLÁUSULA QUINTA – Configurado o descumprimento do presente Termo de Compromisso, a ANVISA efetuará o cancelamento da autorização temporária de uso emergencial, em caráter experimental, da vacina Coronavac, expediente nº 0091105/21-4 no âmbito da **ANVISA**, para o enfrentamento da emergência de saúde pública de importância nacional decorrente do surto do novo coronavírus (SARS-Cov-2), de que trata a Resolução de Diretoria Colegiada – RDC nº 444, de 10 de dezembro de 2020.

PARÁGRAFO PRIMEIRO – A **ANVISA** notificará o **BUTANTAN** a respeito do cancelamento da autorização temporária de uso emergencial e concederá prazo para imediata suspensão do uso, recolhimento de todos os lotes da vacina e demais medidas que entender pertinentes.

PARÁGRAFO SEGUNDO – A medida sanitária adotada nos termos do Parágrafo Primeiro não exclui as demais responsabilidades previstas na legislação sanitária vigente, especialmente as contidas na Lei nº 6.437, de 20 de agosto de 1977, e as de natureza administrativa, cível e criminal cabíveis.

DISPOSIÇÕES FINAIS

CLÁUSULA SEXTA - Fica autorizada a divulgação do presente Termo de Compromisso para terceiros e público em geral.

CLÁUSULA SÉTIMA – A **ANVISA** disponibilizará publicação do extrato do presente Termo de Compromisso no Diário Oficial da União e em seu sítio eletrônico na **internet**. O referido extrato não substitui nem complementa quaisquer dos compromissos firmados neste Termo de Compromisso e não vincula qualquer das Partes aos seus termos,

tratando-se de mero instrumento de comunicação ao público em geral.

CLÁUSULA OITAVA - O Termo de Compromisso firmado somente produzirá efeitos a partir de sua publicação no Diário Oficial da União.

CLÁUSULA NONA – O presente Termo de Compromisso tem eficácia plena, desde a data de sua assinatura, valendo como título executivo extrajudicial, na forma do art. 10 do Decreto federal nº 9.830, de 10 de junho de 2019.

Por fim, por estarem compromissados, firmam este termo em 03 (três) vias de igual teor.

Brasília/DF, de janeiro de 2021.

ANTONIO BARRA TORRES

Diretor-Presidente da Agência Nacional de Vigilância Sanitária

DIMAS COVAS

Diretor

Instituto Butantan

JOSÉ ROBERTO DRUGOWICH DE FELÍCIO

Responsável Legal

Instituto Butantan

SILVIA REGINA QUINTANA SPERB

Responsável Técnico

Instituto Butantan

ALINA SOUZA GANDUFE

Responsável Técnico

Instituto Butantan



Documento assinado eletronicamente por **Meiruze Sousa Freitas, Diretora**, em 17/01/2021, às 17:46, 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 **1299258** e o código CRC **E9E2F1C9**.

Referência: Processo nº 25351.900666/2021-43

SEI nº 1299258