



Gabinete do Diretor-Presidente
SIA Trecho 05, Brasília/DF, CEP 71205-050
Telefone: 0800 642 9782 - www.anvisa.gov.br

Ofício nº 392/2020/SEI/GADIP-DP/ANVISA

A Sua Excelência o Senhor
RICARDO LEWANDOWSKI
Ministro do Supremo Tribunal Federal
Supremo Tribunal Federal
Praça dos Três Poderes s/n, Brasília/DF
CEP 70175-900
Fax (61- 3217-7921/7922)

Supremo Tribunal Federal STFDigital

11/11/2020 19:11 0096518



PETIÇÃO DIGITALIZADA

Assunto: resposta a pedido de informações técnicas solicitado por meio de decisões judiciais proferidas nos autos das Arguições de Descumprimento de Preceito Fundamental nº 754 e nº 756 – resposta aos Ofícios Eletrônicos nº 17459/2020 e nº 17460/2020

Senhor Ministro,

Com os meus cordiais cumprimentos, dirijo-me a Vossa Excelência para encaminhar a NOTA TÉCNICA Nº 65/2020/SEI/GADIP-DP/ANVISA, anexa, da Agência Nacional de Vigilância Sanitária – ANVISA em cumprimento a decisões judiciais proferidas nos autos das Arguições de Descumprimento de Preceito Fundamental nº 754 e nº 756, nos termos dos Ofícios Eletrônicos nº 17459/2020 e nº 17460/2020, dessa procedência.

Atenciosamente,

ANTONIO BARRA TORRES
Diretor-Presidente



Documento assinado eletronicamente por **Antonio Barra Torres, Diretor-Presidente**, em 11/11/2020, às 17:11, 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 **1228507** e o código CRC **D6AE5F6E**.



Referência: Caso responda este Ofício, indicar expressamente o Processo nº 25351.936700/2020-37 SEI nº 1228507



NOTA TÉCNICA Nº 65/2020/SEI/GADIP-DP/ANVISA

Processo nº 25351.936700/2020-37

Interessado: GGMED, DIRE2

Assunto: Informações sobre a Coronavac

Ref. ARGUIÇÃO DE DESCUMPRIMENTO DE PRECEITO FUNDAMENTAL 754 - STF

NÚMERO ÚNICO: 0106547-77.2020.1.00.0000

Requerente: REDE SUSTENTABILIDADE

NUP: 00692.003390/2020-81

Arguições de Descumprimento de Preceito Fundamental nº 754 e nº 756, por meio das quais são solicitadas informações técnicas complementares àquelas já ofertadas pela Presidência da República e pela Advocacia-Geral da União, acerca: (1) Dos critérios utilizados para proceder aos estudos e experimentos concernentes à vacina Coronavac; (2) Do estágio de aprovação da vacina Coronavac e demais vacinas contra a Covid-19.

1. Relatório

Por meio dos Ofícios Eletrônicos nº 17459/2020 e nº 17460/2020, foram encaminhadas pela Secretaria Judiciária do Supremo Tribunal Federal à Agência Nacional de Vigilância Sanitária – ANVISA decisões judiciais subscritas pelo Exmo. Sr. Ministro Ricardo Lewandowski, da referida Corte, nos autos das Arguições de Descumprimento de Preceito Fundamental nº 754 e nº 756, por meio das quais são solicitadas informações técnicas complementares àquelas já ofertadas pela Presidência da República e pela Advocacia-Geral da União, acerca:

- Dos critérios utilizados para proceder aos estudos e experimentos concernentes à vacina Coronavac;
- Do estágio de aprovação da vacina Coronavac e demais vacinas contra a Covid-19.

2. Análise e Conclusão

O regramento atualmente vigente para o desenvolvimento de vacinas no Brasil encontra-se previsto na Resolução de Diretoria Colegiada – RDC nº 9/ANVISA, de 20 de fevereiro de 2015, que sobre os procedimentos e requisitos para realização de ensaios clínicos com medicamentos, incluindo a submissão do Dossiê de Desenvolvimento Clínico de Medicamento - DDCM a ser aprovado pela Agência. Esta norma é aplicável a todos os ensaios clínicos com medicamentos que terão todo ou parte de seu desenvolvimento clínico no Brasil

para fins de posterior solicitação de registro na ANVISA.

A anuência dos estudos clínicos realizados no Brasil está condicionada a quatro aspectos principais: (1) dados de segurança e eficácia preliminar; (2) delineamento do estudo proposto; (3) dados de produção e controle de qualidade; e (4) boas práticas clínicas.

Os dados de segurança e eficácia, ainda que preliminares, já devem ter sido gerados em estudos anteriores (ensaios não clínicos e/ou clínicos), para garantir a segurança e possível eficácia da respectiva vacina e são checados pela equipe responsável pelas análises.

O delineamento do estudo avalia a robustez científica (quantidade de voluntários e perfil da população a ser estudada, incluindo faixa etária; objetivos e desfechos do estudo; abordagem estatística; parâmetros para avaliação de eficácia e segurança; informações relacionadas à vacina em estudo (via de administração, dose, posologia, período de tratamento, etc.), entre outros itens).

Os dados de produção e controle de qualidade visam identificar as características de qualidade da vacina em estudo, por exemplo, as condições técnico-operacionais do local de fabricação, os parâmetros de qualidade para liberação de lote e estabilidade do produto.

Já as boas práticas clínicas tratam de assegurar que os direitos, segurança e bem estar dos participantes do estudo estão protegidos, além de garantir a confiabilidade e integridade dos dados do estudo, ou seja, verificam se o protocolo prevê atividades de garantia e controle de qualidade, como o gerenciamento e acompanhamento dos centros de pesquisa para garantir uma condução adequada do estudo.

Depois que o estudo é anuído, ou seja, após receber a autorização para desenvolvimento, a Anvisa monitora seu progresso e os resultados gerados. Isso é feito a partir de trocas de informações e comunicação frequente com os pesquisadores e patrocinadores do estudo, através de canais oficiais preestabelecidos. Esse acompanhamento permite, por exemplo, que a Anvisa interrompa um estudo em casos de eventos adversos graves. Mesmo depois do registro de uma vacina, a área de farmacovigilância da Agência recebe e trata os dados relacionados ao desempenho da vacina.

Em relação aos estágios de desenvolvimento das quatro vacinas em estudo no país, esclarecemos que até o momento, quatro vacinas destinadas à prevenção de COVID-19 foram autorizadas pela Anvisa para desenvolvimento no país:

| Vacina | Patrocinador | País de origem | Tecnologia empregada | Centro coordenador | Nº de voluntários | Faixa etária | Locais de testes | Transferência de tecnologia? |
|-----------------------------|--------------------------------------|----------------|----------------------|---|--|--------------|---------------------|------------------------------|
| ChAdOx1 nCoV-19 | Astrazeneca e Universidade de Oxford | Reino Unido | Adenovírus Vetor | CRIE - Unifesp (Centro de Referência para Imunobiológicos Especiais da Universidade Federal de São Paulo) | Brasil: 10.000 Mundo: Não aplicável | ≥18 anos | SP, RJ, BA, RS e RN | Sim, para Biomanguinhos |
| Antígeno do vírus inativado | Sinovac e Instituto | China | Vírus | Centro de Pesquisas Clínicas do Instituto Central do Hospital das | Brasil: 13.060 M Mundo: Não aplicável | ≥18 | SP, RS, MG, | Sim, para o Instituto |

| | | | | | | | | |
|---|-------------------------|------------|------------------|--|---------------------------------|----------|---|---------|
| SARS-CoV-02 (Coronavac) | Butantã | | Inativado | Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo | | anos | PR, RJ e DF | Butantã |
| Vacinas BNT162 com RNA anti-viral para imunização ativa contra COVID-19 (PF-07302048) | Pfizer-Wyeth e BioNTech | EUA/Europa | RNA | Cepic (Centro Paulista de Investigação Clínica) | Brasil: 3.100 Mundo: ~44.000 | ≥16 anos | SP e BA | Não |
| Ad26.COV2.S (VAC31518) | Janssen-Cilag | Europa | Adenovírus Vetor | Cepic (Centro Paulista de Investigação Clínica) | Brasil: 7560 Mundo: ~60.000 | ≥18 anos | SP, RJ, RS, PR, MG, BA, RN, DF, MT, MS e SC | Não |

Todas as vacinas citadas estão na fase clínica, com avaliação de segurança e eficácia. Diante da situação de emergência internacional em saúde pública, os estudos clínicos em todo o mundo têm sido desenvolvidos de forma adaptativa. Isso significa que algumas das fases clínicas (1, 2 e 3) podem ser desenvolvidas de forma simultânea para acelerar a obtenção dos resultados. Desta forma, não é possível afirmar que uma das quatro vacinas esteja em estágio mais avançado, pois todas estão na mesma fase, avaliando parâmetros semelhantes de segurança e eficácia. As vacinas ChAdOx1 nCoV-19 (Astrazeneca e Universidade de Oxford) e Coronavac (Sinovac e Instituto Butantã) estão na fase 3 de estudos clínicos no Brasil e, até o momento, não foram submetidos os pedidos formais de registro dessas vacinas à Anvisa.

Essas quatro vacinas foram autorizadas pela Anvisa para desenvolvimento no país, após avaliação das condições de resposta às necessidades regulatórias, no caso de eventual registro no futuro e à segurança dos participantes envolvidos. Vale ressaltar que, quando o desenvolvimento clínico de uma vacina é inteiramente conduzido no exterior, não há a obrigatoriedade da anuência prévia, por parte da Anvisa, aos estudos clínicos. Porém, o registro permanece sendo necessário.

No quadro apresentado anteriormente, é possível observar que algumas das vacinas preveem transferência de tecnologia. Essa questão é importante para que a produção da vacina seja completamente internalizada e se torne nacional. Ou seja, a transferência de tecnologia está diretamente relacionada à autossuficiência do país na produção da vacina.

Os pesquisadores estão recorrendo a várias tecnologias, algumas delas nunca usadas anteriormente em vacinas. Todas as vacinas, porém, expõem o indivíduo a um antígeno (substância que, uma vez introduzida no organismo, é capaz de deflagrar a produção de anticorpo específico). Embora esse antígeno não cause a doença, ele provoca uma resposta imune que pode bloquear ou matar o vírus quando o indivíduo é exposto a ele.

Destacamos ainda que a Anvisa não tem nenhuma competência na decisão da escolha de qual vacina será adotada pelo Ministério da Saúde.

No que diz respeito à avaliação dos estudos clínicos, em razão da declaração de emergência em saúde pública no Brasil pelo Ministério da Saúde e de pandemia pela Organização Mundial da Saúde (OMS) devido ao novo coronavírus, a Anvisa criou, no âmbito da Gerência-Geral de Medicamentos (GGMED/DIRE-2) um Comitê de Avaliação de Estudos Clínicos, Registro e Alteração Pós-Registro de Medicamentos para a Prevenção ou Tratamento da COVID-19 (Comitê Covid-19) e adotou ações estratégicas para oferecer respostas imediatas e alinhadas às condutas de autoridades sanitárias internacionais na identificação de alternativas terapêuticas seguras e eficazes para o tratamento e prevenção da Covid-19.

Compete ao referido Comitê:

- a) coordenar a avaliação pelas áreas técnicas de estudos clínicos e do registro ou mudanças pós-registro de medicamentos para a prevenção ou tratamento da COVID-19 ou de medicamentos com impacto para a saúde pública com risco de desabastecimento devido à COVID-19, nos casos em que forem apresentados todos os requisitos da regulamentação sanitária vigente;
- b) avaliar o risco-benefício da aprovação condicional de estudos clínicos, registros e mudanças pós-registros de medicamentos para a prevenção ou tratamento da COVID-19 ou de medicamentos com impacto para a saúde pública com risco de desabastecimento devido à COVID-19 com base nas evidências existentes e no termo de compromisso, cronograma, risco de desabastecimento e avaliação risco-benefício apresentados pelas empresas requerentes, conforme Resolução de Diretoria Colegiada - RDC nº 348, de 2020;
- c) articular a troca de informações científicas com outras instituições para a obtenção de evidências para a avaliação de medicamentos para a prevenção ou tratamento da COVID-19;
- d) assegurar a conclusão da análise dos pedidos de anuência de estudos clínicos para tratamento da COVID-19 em até de 72 (setenta e duas) horas após a submissão formal do protocolo;
- e) assegurar a conclusão da análise de registros e mudanças pós-registros de medicamentos para tratamento da COVID-19 nos prazos definidos pela Resolução de Diretoria Colegiada - RDC nº 348, de 2020;
- f) aprovar as solicitações de Uso Compassivo de medicamentos para cada paciente em até 24 (vinte e quatro) horas após a submissão formal do pedido;
- g) centralizar e repassar informações atualizadas sobre estudos clínicos em andamento e resultados observados, assim como novos registros ou mudanças pós-registro relacionados a medicamentos para COVID-19.

O comitê é composto por 10 profissionais rotativos. Dessa forma, as responsabilidades são compartilhadas e as decisões podem ser tomadas com mais segurança. Essa equipe multidisciplinar – formada por farmacêuticos, médicos, biólogos e estatísticos – avalia os quatro aspectos de forma minuciosa e, ao mesmo tempo, célere. Ressalta-se aqui a expertise do corpo técnico desse comitê, onde todos os profissionais que fazem essas análises têm, no mínimo, 10 anos de experiência na avaliação de protocolos de estudo e registro de vacinas.

Destaca-se que todos os pedidos de anuência para ensaios clínicos e registro de vacinas na ANVISA observam de forma isonômica o mesmo regramento vigente no âmbito desta Agência. Abaixo, segue a relação cronológica das ações da Anvisa no fluxo de tramitação da autorização para realização das pesquisas clínicas do quadro 01, assim como as datas de submissão da documentação e do início dos estudos clínicos:

- Expediente 1726590208 (Astrazeneca e Universidade de Oxford):
 - Primeira reunião ocorrida entre a empresa e a Anvisa em 13/05/2020;
 - Formalização do processo de anuência em estudos clínicos (data de entrada) em 01/06/2020;
 - Publicação da anuência do estudo clínico em 02/06/2020;
 - Notificação de início de ensaio clínico no Brasil: entrada em 23/06/2020 (início do estudo em 20/06/2020);

Emenda substancial: 31/07/2020, deferida em 06/08 e publicada em 10/08;

- Emenda substancial em 02/09/2020, respondido por ofício e deferida em 14/09 e publicada em 15/09;
- Ofício sobre suspensão temporária do protocolo clínico em 10/09/2020;
- Ofício sobre reativação do estudo clínico em 12/09/2020;
- Ofício sobre Informações - Art. 41 da RDC nº 09/2015 (3763103209) em 28/10/2020.
- Expediente 2122610205 (Sinovac e Instituto Butantã):
 - Primeira reunião ocorrida entre a empresa e a Anvisa em 15/06/2020;
 - Petição priorizada em 01/07/2020;
 - Formalização do processo de anuência em estudos clínicos (data de entrada) em 02/07/2020;
 - Publicação da anuência do estudo clínico em 03/07/2020;
 - Notificação de início de ensaio clínico no Brasil: entrada em 18/08/2020 (início do estudo em 21/07/2020);
 - Ofício sobre plano de monitoria em 20/08/2020;
 - Ofício sobre Informações - Art. 41 da RDC nº 09/2015 (3763116201) em 28/10/2020.
- Expediente 2275588208 (Pfizer-Wyeth e BioNTech):
 - Reunião ocorrida entre a empresa a Anvisa em 01/07/2020;
 - Formalização do processo de anuência em estudos clínicos (data e entrada) em 14/07/2020;
 - Publicação da anuência do estudo clínico em 21/07/2020;
 - Emenda substancial em 10/08/2020, ofício eletrônico com considerações em 14/08/2020;
 - Notificação de início de ensaio clínico no Brasil: entrada em 27/08/2020 (início do estudo em 05/08/2020);
 - Emenda substancial em 26/10/2020, em análise em 03/11;
 - Ofício sobre Informações - Art. 41 da RDC nº 09/2015 (3763217205) em 28/10/2020.
- Expediente 2748480207 (Janssen-Cilag):
 - Reunião com a empresa em 16/06/2020.
 - Formalização do processo de anuência em estudos clínicos (data e entrada) em 17/08/2020;
 - Publicação da anuência do estudo clínico em 18/08/2020;
 - Notificação de início de ensaio clínico no Brasil: entrada em 19/10/2020 (início do estudo em 09/10/2020);
 - Ofício sobre Informações - Art. 41 da RDC nº 09/2015 (3763221203 em 28/10/2020.

Cabe o registro de que, durante a condução dos ensaios clínicos em qualquer fase de desenvolvimento do medicamento, é possível a ocorrência de eventos adversos que ensejem dos investigadores, dos patrocinadores e da ANVISA a adoção de medidas imediatas para proteger os participantes do ensaio clínico contra qualquer risco iminente. Trata-se de previsão que atende os mais rigorosos protocolos internacionais a respeito da matéria e, internamente, encontra-se regulamentada pela Agência nos termos da RDC ANVISA nº 9/2015, anteriormente citada.

No que diz respeito à notificação do evento adverso, reforça-se que cabe ao patrocinador monitorar todos os eventos adversos, inclusive os eventos adversos não graves, durante o desenvolvimento do medicamento experimental. Cabe ao **patrocinador ou ao Comitê Independente de Monitoramento de Segurança**, coletar e avaliar sistematicamente dados agregados de eventos adversos ocorridos no ensaio clínico, submetendo os resultados desta avaliação à Anvisa no relatório de atualização de segurança do desenvolvimento do medicamento experimental.

O Comitê independente é constituído para o monitoramento de dados específicos de segurança coletados de um ou mais ensaios clínicos em intervalos definidos e possui a competência de recomendar ao patrocinador se um estudo deve ser continuado, modificado ou interrompido.

Apenas para conhecimento, durante a condução dos ensaios clínicos foram efetuadas notificações à Anvisa de eventos adversos graves referentes às vacinas de responsabilidade do instituto Butantan, das empresas Astrazeneca e da Jansen-Cilag, com suspensão dos ensaios clínicos pela Agência. Porém, os citados ensaios tiveram autorização para retomada de seu curso pela ANVISA depois de posicionamento favorável dos respectivos comitês internacionais de monitoramento de segurança. Para todas as vacinas citadas os protocolos internacionais e o regulamento em vigor na ANVISA tiveram seu rito fielmente observado de forma isonômica, imparcial e especialmente os preceitos de confidencialidade.

A Anvisa assegura mais uma vez seu compromisso com a população brasileira no sentido de atestar a qualidade dos dados dos estudos clínicos e a segurança dos voluntários, conferindo também o máximo de celeridade ao processo.

Por fim, reiteramos que a Agência trabalha para garantir o acesso a produtos e serviços seguros e eficazes, pautando-se na avaliação benefício-risco e no equilíbrio entre os princípios da legalidade, transparência, precaução e razoabilidade de suas ações.



Documento assinado eletronicamente por **Antonio Barra Torres, Diretor-Presidente**, em 11/11/2020, às 17:11, 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 **1228464** e o código CRC **9E35884D**.