

Análise comparativa da regulação para Autorização de Uso Emergencial de medicamentos e vacinas no Brasil e no mundo^{i,ii}

*Comparative Analysis of the Regulation for Emergency Use
Authorization of Drugs and Vaccines in Brazil and in the World*

Luciana da Rocha Pitta¹

 <https://orcid.org/0000-0002-2652-4182>

Isabella Fernandes Delgado¹

 <https://orcid.org/0000-0003-0610-5324>

Francisco José Roma Paumgarten²

 <https://orcid.org/0000-0002-6207-0149>

¹Fundação Oswaldo Cruz (Fiocruz). Instituto Nacional de Controle de Qualidade em Saúde (INCQS). Rio de Janeiro/RJ, Brasil.

²Fundação Oswaldo Cruz (Fiocruz). Escola Nacional de Saúde Pública. Rio de Janeiro/RJ, Brasil.

Correspondência:

Luciana da Rocha Pitta
lucianapitta@gmail.com

Recebido: 09/01/2023

Revisado: 29/05/2023

Aprovado: 14/07/2023

Conflito de interesses:

Os autores declaram não haver conflito de interesses.

Contribuição dos autores:

Todos autores contribuíram igualmente para o desenvolvimento do artigo.

Financiamentos: Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado do Rio de Janeiro (FAPERJ) – Projeto: Revisão das normas para o uso emergencial no Brasil e no mundo – Processo: E-26/200.630/2021. Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES), código de financiamento 001. O autor Francisco José Roma Paumgarten é bolsista de produtividade em pesquisa do Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq) - Processo 308837/2018-5.

Copyright: Esta licença permite compartilhar — copiar e redistribuir o material em qualquer suporte ou formato; adaptar — remixar, transformar, e criar a partir do material para qualquer fim, mesmo que comercial.



RESUMO

O desenvolvimento de medicamentos e vacinas e a análise das informações sobre a segurança e eficácia dos novos produtos que precede a disponibilização para uso exigem tempo considerável. Quando surge uma emergência sanitária, para a qual não há medicamentos e vacinas eficazes, a demora pode ter um alto custo em sofrimento e vidas. A Autorização de Uso Emergencial é uma alternativa regulatória concebida para equilibrar a tensão entre a presteza exigida pela emergência sanitária e o tempo necessário para avaliar em profundidade a segurança e a eficácia de novos produtos a fim de conter eventual ameaça à saúde pública. As principais agências regulatórias do mundo têm as suas próprias diretrizes. Este artigo teve como objetivo comparar as diretrizes de agências reguladoras do Brasil, China, Estados Unidos e União Europeia com àquelas da Organização Mundial da Saúde. Para isso, realizou-se uma busca sistemática das normas existentes sobre o tema nas páginas oficiais de cada agência. A elegibilidade para concessão da Autorização de Uso Emergencial, independentemente da agência estudada, requer a declaração da emergência sanitária; que não haja produtos licenciados eficazes e seguros ou satisfatórios para enfrentá-la; que as informações sobre segurança e eficácia do produto em desenvolvimento, embora incompletas, sejam indicativas de razão risco-benefício claramente favorável; e que o produto tenha qualidade satisfatória. Em contraste com o que ocorreu com as demais agências, a pandemia da covid-19 surpreendeu a Agência Nacional de Vigilância Sanitária, sem a previsão de concessão da Autorização de Uso Emergencial, e foi necessário elaborar normas transitórias, com a pandemia em curso. Emergências sanitárias se repetirão e o estudo comparativo entre as normas nacionais e as internacionais mostra-se uma contribuição para o aperfeiçoamento da regulação brasileira com vistas ao enfrentamento de futuras emergências sanitárias.

Palavras-chave: Agência Nacional de Vigilância Sanitária; Autorização de Uso Emergencial; Emergência Sanitária; Regulação de Medicamentos; Regulação de Vacinas.

ABSTRACT

The development of drugs and vaccine and the analysis of information on the safety and efficacy of new products, which precedes their availability for use, requires considerable time. When a health emergency arises and in which there are no effective medicines and vaccines, the delay can have a high cost in suffering and lives. Emergency Use Authorization is a regulatory alternative designed to balance the tension between the speed required by the health emergency and the time needed to thoroughly evaluate the safety and efficacy of new products to contain the threat to public health. The main regulatory agencies in the world have their own guidelines. This article aimed to compare the guidelines of regulatory agencies in Brazil, China, United States and the European Union with those of the World Health Organization. To this end, a systematic search for existing standards on the subject on the official websites of each agency was carried out. Eligibility for granting Emergency Use Authorization, regardless of the agency analyzed, requires the declaration of a health emergency; that there are no effective, safe or satisfactory licensed products to address it; that the information on the safety and efficacy of the product under development, although incomplete, indicates a clearly favorable risk-benefit ratio; and that the product has satisfactory quality. In contrast to what happened with other agencies, the Covid-19 pandemic surprised the Brazilian Health Regulatory Agency, which had no provision for granting Emergency Use Authorization, and it was necessary to prepare transitional rules, with the pandemic underway. Health emergencies will recur, and the comparative study of national and international standards proves to be a contribution to the improvement of the Brazilian regulation with a view to facing future health emergencies.

Keywords: Brazilian Health Regulatory Agency; Emergency Use Authorization; Public Health Emergencies; Drugs Regulation; Vaccines Regulation.

Introdução

O desenvolvimento de medicamentos e de vacinas para as doenças e condições clínicas conhecidas exige grandes investimentos e transcorre anos antes que o novo produto terapêutico ou profilático seja finalmente aprovado para uso. A maior parte deste tempo, entre os estudos iniciais de laboratório e a disponibilidade do produto para uso, é consumida pelo desenvolvimento em si, e uma parte menor, mas significativa, refere-se ao tempo de análise do dossiê pela autoridade regulatória. Para aprovar o uso, a autoridade sanitária conta com normas específicas tanto para biológicos (Anvisa, 2010), como para sintéticos (Anvisa, 2022c). A aprovação sinaliza que, ao melhor juízo dos técnicos da agência, os estudos e informações reunidas e apresentadas pelo fabricante comprovam que o novo produto farmacêutico é eficaz e seguro para a indicação clínica (Mohs; Greig, 2017).

No Brasil, o registro do medicamento ou produto biológico/vacina pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa) autoriza o uso no país para as indicações clínicas e nas condições especificadas na bula (Brasil, 1973). Embora a prescrição e uso para indicações não aprovadas (*off label*) não seja ilegal, a prescrição (ou automedicação) com essa finalidade não é avalizada pela autoridade sanitária, assumindo o prescritor (ou consumidor) a responsabilidade por eventuais falhas terapêuticas e efeitos iatrogênicos.

O tempo de análise do dossiê é em geral justificado pelo grande volume de informações a serem verificadas e interpretadas criticamente e pela necessidade de exaustivo exame caso a caso das evidências de segurança e da efetividade do produto. Entretanto, quando se trata de doenças graves para as quais não há medicamentos com eficácia e segurança comprovadas ou plenamente satisfatórias, a demora em aprovar o uso de um novo produto, que teve bom desempenho nos ensaios clínicos, significa privar muitos pacientes desse potencial benefício.

A fim de amenizar a tensão entre o tempo exigido para assegurar a segurança e eficácia da forma mais rigorosa e completa possível e a necessidade de oferecer pronto acesso ao medicamento àqueles que dele necessitam desesperadamente, alternativas foram criadas pelas agências, entre elas, o caminho rápido (*fast track*), instituído pela agência reguladora norte-americana, *Food and Drug Administration* (FDA, 2018).

Seguem a lógica do caminho rápido, no caso de terapias inovadoras (*i.e.*, que trazem aperfeiçoamento substancial em relação às terapias existentes), a concessão de prioridade para análise (exame em até seis meses) e a aprovação acelerada, com base em desfechos substitutos (obtidos em prazo mais curto) de eficácia no ensaio clínico.

Outro caminho regulatório que encurta o tempo para aprovação do uso, ainda que temporariamente, é a Autorização de Uso Emergencial (AUE) – em inglês: *Emergency Use Authorization* (EUA). Esse tipo de autorização, objeto de análise deste trabalho, permite que a agência reguladora aprove rapidamente o uso de produtos ainda não aprovados para qualquer tipo de uso, ou não aprovados para aquela indicação de uso específica. Porém, a empresa somente pode peticionar para esse tipo de autorização na eventualidade de uma ameaça à saúde pública de natureza química, biológica, radiológica ou nuclear, que tenha sido formalmente declarada como uma emergência sanitária. A ameaça biológica pode ser um agente infeccioso (*e.g.*, vírus), que se alastra em surtos ou epidemias de proporções regionais, nacionais ou pandêmicas.

São elegíveis para concessão de AUE os produtos destinados a diagnosticar, tratar ou prevenir (*e.g.*, vacinas) doenças ou condições de saúde graves, que põem a vida em risco, quando não há alternativas adequadas, aprovadas ou disponíveis.

Em outras palavras, a AUE é uma autorização temporária concedida pela FDA para o enfrentamento de uma emergência em saúde pública; ela difere do caminho rápido da

aprovação acelerada porque, enquanto esta última aplica-se a doenças já existentes e ameaças conhecidas à saúde, a AUE é destinada precipuamente ao enfrentamento de uma nova ameaça à saúde pública, inesperada, que surge subitamente e para a qual não há produtos medicinais satisfatórios. Além disso, a AUE é autorização provisória, transitória, enquanto o caminho rápido com aprovação acelerada resulta em autorização definitiva para uso do medicamento.

Para a Organização Mundial da Saúde (OMS), uma Emergência de Saúde Pública de Importância Internacional – em inglês *Public Health Emergency of International Concern* (PHEIC) (WHO, 2021; Wilder-Smith; Osman, 2020) – é “um evento extraordinário, que pode constituir um risco sanitário a outros países, pela disseminação internacional da doença e que potencialmente exigirá uma reposta coordenada ao nível internacional” (tradução nossa). Ou seja, um acontecimento sério, abrupto, incomum ou inesperado que constitui uma ameaça à saúde pública no mundo.

No Brasil, a Anvisa, ao contrário das agências reguladoras norte-americana e europeia e da OMS, não contava com regra específica para a concessão de AUE quando surgiu essa necessidade para o enfrentamento da pandemia da covid-19.

O objetivo deste artigo foi identificar e analisar comparativamente as regras das agências reguladoras do Brasil (Anvisa), China, Estados Unidos (FDA) e União Europeia – em inglês: *European Medicines Agency* (EMA) para a concessão da AUE ou equivalente, para o enfrentamento de emergências sanitárias. O artigo também abordou a orientação da OMS para o uso emergencial de medicamentos, vacinas e testes diagnósticos ainda em fase de desenvolvimento e não aprovados para registro pela autoridade reguladora competente.

Emergências sanitárias são situações recorrentes que se repetirão no futuro. Não é possível prever exatamente que tipos de emergências sanitárias surgirão, mas é importante que o arcabouço regulatório nacional esteja preparado para enfrentá-las, oferecendo um caminho ágil para a autorização, ainda que provisória, do uso de novos medicamentos e vacinas. O estudo comparativo das normas apresentado neste artigo é uma contribuição para a atualização e o aperfeiçoamento da regulamentação brasileira com vistas ao enfrentamento de futuras emergências de saúde pública.

Método

A primeira etapa deste trabalho foi uma busca sistemática de artigos acadêmicos para verificar se o assunto já havia sido abordado anteriormente por estudiosos. O *Google Scholar*, por ser uma base mais abrangente que as bases específicas de literatura biomédica, foi escolhida para essa busca inicial. Os termos de busca em inglês foram: “*Emergency Use*”, FDA, EMA e comp*. Utilizou-se “*Emergency Use*” entre aspas, pois é um termo composto e precisávamos que a busca fosse realizada com a expressão completa; acrescentou-se o operador de truncamento “*” depois do termo “comp” para recuperar qualquer variação de singular e plural ou diferenças na grafia e terminações das palavras. Utilizamos o “AND” como operador booleano, pois precisávamos que o retorno da busca incluísse obrigatoriamente as duas agências regulatórias e que fosse mencionado o uso emergencial. A pesquisa com os termos mencionados anteriormente identificou mais de dois mil artigos. Em seguida, inserimos o termo “564”, que foi o número da seção da lei da FDA em que foi publicada pela primeira vez a autorização do uso emergencial. Qualquer artigo, cuja intenção fosse comparar as normas de uso emergencial entre a FDA e as demais agências regulatórias, inevitavelmente teria que mencionar essa lei. Essa nova busca reduziu o número de registros a 127 (Tabela 1).

Tabela 1. Artigos publicados sobre a Autorização de Uso Emergencial recuperados pela busca no *Google Scholar*.

Período	Quantidade
Antes de 2008	3
2009 a 2011	7
2012 a 2019	12
2020 a 2022	105
Total	127

Fonte: Google Scholar. Elaboração dos autores.

A busca e a identificação dos documentos relevantes não retroagiram a uma data passada limite, na prática, a data de criação da base de dados consultada. Entretanto, nenhum documento relevante foi identificado com data anterior a 2004, ano do “*Project Bioshield Act*” dos Estados Unidos. A busca e a recuperação da informação foram efetuadas em outubro de 2022. Porém, criou-se um alerta no *Google Scholar*, de modo que foram informados todos os artigos publicados após outubro de 2022 que incluíssem os termos mencionados. Esse alerta foi desativado em dezembro do mesmo ano, quando este artigo foi submetido à “*Revista de Direito Sanitário*”. Oito artigos adicionais com os termos estudados foram identificados pelo alerta.

Assim a busca resultou em um total de 135 artigos publicados sobre a AUE. Os trabalhos recuperados foram analisados criticamente pelos três autores, que concluíram que eles não se voltavam para o objetivo proposto neste estudo, ou seja, não comparavam as normas para autorização de uso emergencial entre a FDA e a EMA. Os 135 artigos recuperados comparavam prazos para aprovação; quando as autorizações tinham sido aprovadas; quais e quantos estudos tinham sido realizados; ou seja, comparavam apenas a supervisão regulatória e a operação das agências.

Com a confirmação da ausência de artigos abordando o tema objeto desta análise, realizamos um novo levantamento no Google para localizar as páginas oficiais das agências de cada país. As páginas têm estruturas distintas e por isso cada busca foi realizada digitando o termo “norma”, “lei” e “uso emergencial”, no idioma de origem, em português, inglês e mandarim. Essa busca das normas foi realizada entre o período de janeiro de 2021 e novembro de 2022. Em etapa subsequente, os documentos e as normas foram lidos na íntegra, analisados e comparados.

O Quadro 1 mostra o endereço eletrônico das páginas oficiais da OMS e das autoridades regulatórias do Brasil, China, Estados Unidos e União Europeia (EU). Na análise, destacou-se as principais características da AUE em cada contexto regulatório, assim como as principais semelhanças e diferenças das normas instituídas pelos diferentes órgãos internacionais de regulação. Além da AUE propriamente dita, analisou-se as alternativas disponíveis em cada país em termos de outros tipos de agilização de autorização de uso de produtos farmacêuticos. As diferenças entre esses procedimentos de agilização do registro ou de permissão para acesso expandido, quando fosse o caso, e a AUE foram salientadas na análise.

Quadro 1. Páginas oficiais de autoridades regulatórias nacionais e internacionais consultadas na pesquisa.

País / Organização	Páginas consultadas
Brasil	http://www.coronavirus.gov https://portal.anvisa.gov.br
Estados Unidos	https://www.fda.gov https://www.covid19.nih.gov
China	http://en.nhc.gov.cn/ http://chictr.org.cn
União Europeia	https://www.ema.europa.eu/en
OMS	https://www.who.int/

Elaboração dos autores.

Em paralelo à análise, desenvolvemos um banco de dados contendo as normas de uso emergencial e documentos relacionados do Brasil, China, União Europeia e Estados Unidos, incluindo aquelas relativas à pandemia da covid-19. Esse banco de dados de livre acesso, criado com o *software* Microsoft Access, está depositado no repositório Arca dados, da Fundação Oswaldo Cruz³.

Resultados

I Brasil: Agência Nacional de Vigilância Sanitária

Sob pressão do setor regulado, a Anvisa alterou o fluxo de análise das petições de registro, introduzindo mudanças para agilizar e racionalizar o processo regulatório de medicamentos e biológicos. Entre elas está o que foi denominado informalmente por técnicos da agência de “caminho rápido” e a possibilidade de pedir a priorização da análise das petições de registro. O “caminho rápido” resultaria do enquadramento da petição na categoria “prioritária”, com prazo de análise de 120 dias, em vez dos 365 dias previstos como limite para análise de petições de registro enquadrada como “ordinárias” (Anvisa, 2017). Para decisão final nos processos de alteração pós-registro, os prazos fixados pela Lei n. 13.411/2016 foram de 60 dias e 180 dias, para as petições prioritárias e ordinárias, respectivamente (Brasil, 2016).

É importante destacar que o que os técnicos da Anvisa denominam “caminho rápido” é uma mera redução do prazo de análise, enquanto o “fast track” do FDA é muito mais do que isso. O próprio processo de desenvolvimento do medicamento é acelerado pela promoção de reuniões mais frequentes entre a agência americana e a empresa, incluindo a discussão prévia sobre a aceitabilidade de desfechos substitutos nos estudos clínicos. A discussão prévia e a concordância entre a autoridade reguladora e o desenvolvedor do medicamento quanto à aceitação de desfechos substitutos de eficácia, assim como de outros detalhes do desenho do ensaio clínico de fase 3, facilita e encurta substancialmente o tempo de análise final do dossiê. Outra possibilidade prevista pelo caminho rápido do FDA é o fato de a empresa submeter seções isoladas do dossiê, à medida que são completadas, sem necessidade de concluir todas e reuni-las em dossiê único para submissão e análise.

Os critérios para enquadrar como prioritária as petições de registro, alterações pós-registro e anuência prévia em pesquisa clínica de medicamentos foram definidos no nível infralegal na Resolução da Diretoria Colegiada (RDC) n. 204/2017 (Anvisa, 2017). Para ser considerada prioritária, a petição precisa envolver produtos que atendam um ou mais dos seguintes critérios:

I medicamento utilizado para doença negligenciada, emergente ou reemergente; **emergências em saúde pública**, ou condições sérias debilitantes, nas situações em que não houver alternativa terapêutica disponível ou quando apresentar uma melhora significativa de segurança, eficácia ou adesão ao tratamento;

II - medicamento novo [...] destinados à população pediátrica;

III - vacinas ou soros hiperimunes a serem incorporados no Programa Nacional de Imunização do Ministério da Saúde;

IV - medicamento inovador ou novo, para insumo farmacêutico ativo fabricado no país;

V - as três (3) primeiras petições de medicamentos genéricos inéditos [...];

VI - medicamento integrante da lista de produtos estratégicos, no âmbito do Sistema Único de Saúde - SUS [...] objeto de Parceria de Desenvolvimento Produtivo (PDP) [...] (Anvisa, 2017, art. 3º; destaques nossos).

Critérios semelhantes são empregados para enquadrar como prioritárias as petições de alteração pós-registro e de anuência prévia em processo de pesquisa clínica. A RDC n. 204/2017 define ainda a emergência em saúde pública como:

[...] situação que demande o emprego urgente de medidas de prevenção, de controle e de contenção de riscos, de danos e de agravos à saúde pública em situações que podem ser epidemiológicas (surto e epidemias), de desastres, ou de desassistência à população (Anvisa, 2017, art. 2º, VI).

Apesar da existência de uma “emergência em saúde pública” ser uma das situações que possibilitam enquadrar como prioritária a petição de registro, ou de alteração pós-registro, ou ainda, de anuência prévia em pesquisa clínica de medicamentos, essa priorização da análise pela agência não substitui a necessidade da AUE para enfrentamento de emergências sanitárias e difere substancialmente dela em seu significado e alcance. A concessão de AUE é provisória, é válida por determinado tempo, ou enquanto a declaração de emergência sanitária não for revogada, ou ainda, até a aprovação definitiva do registro do medicamento ou biológico (e.g., vacina) para o uso pretendido. A AUE concedida a um produto farmacêutico pode ser revogada a qualquer momento em virtude da reavaliação de questões relativas à segurança e à eficácia e do aparecimento de alternativas melhores.

Outro aspecto que distingue as duas concessões é que para o registro acelerado, que é uma autorização de uso duradoura, exige-se o dossiê completo, com todo o conjunto de estudos e dados relevantes para análise de segurança e eficácia, enquanto para a concessão da AUE, esse conjunto pode estar incompleto, desde que as informações disponíveis sejam suficientes para uma avaliação confiável, ainda que preliminar, da relação do risco *versus* efetividade do produto, assim como da qualidade farmacêutica e consistência da produção. Essa avaliação preliminar deve indicar que o produto é benéfico e útil para enfrentamento da PHEIC declarada pela OMS.

Embora a agência brasileira tivesse introduzido mudanças no fluxo regulatório para agilizar a concessão do registro e na anuência prévia para ensaios clínicos de alguns tipos de produto, em 2020, a Anvisa foi surpreendida pela pandemia da covid-19 e não estava preparada para o enfrentamento dessa emergência sanitária. A agência não contava, até então, com a possibilidade de concessão rápida de autorizações de uso transitórias, como a AUE, que outros países já dispunham em seu arcabouço regulatório.

Não restou a Anvisa outra alternativa senão a de responder à pandemia, *post factum*, improvisando regras específicas para enfrentá-la com a maior eficiência possível. A primeira questão posta na mesa era a de viabilizar o início da vacinação em massa no país, quando vários imunizantes já haviam sido desenvolvidos, empregando diferentes plataformas – mRNA nano encapsulado, vetor adenoviral, vírus inativado, algumas inovadoras – e estavam sendo usados em outros países. Assim, ainda em dezembro de 2020, a Anvisa publicou um guia disponibilizando aos fabricantes as informações sobre os requisitos mínimos para emissão de AUE (Anvisa, 2021a). Na época, quatro vacinas contra a covid-19 já haviam sido autorizadas pela agência, para o desenvolvimento de ensaios clínicos de fase 3 no país. O Guia 42/2020 foi a primeira regra brasileira para concessão de AUE, no caso, restrito a vacinas para a covid-19 (Anvisa, 2021a). Essa regulamentação chegou ao público quase um ano após o Ministério da Saúde (MS) ter declarado, em 03/02/2020 (MS, 2020), a pandemia da covid-19 uma Emergência de Saúde Pública de Interesse Nacional

(ESPIN), o que ocorreu apenas alguns dias após a OMS declarar a pandemia, em 30/01/2020, uma PHEIC. Aproximadamente três meses após a publicação desse guia, a Anvisa publicou a RDC n. 475/2021 (Anvisa, 2021b), que estabelece os procedimentos e requisitos para submissão de pedido de autorização temporária de uso emergencial de medicamentos e vacinas para a covid-19. Embora a aplicação da RDC n. 475/2021 estenda-se também a medicamentos, a ênfase da regulação da AUE continuou sendo as vacinas contra a covid-19. A regulação, embora sumária, é exigente e pouco flexível, não somente em relação à segurança, como também a respeito da comprovação de efetividade das vacinas por desfechos primários de eficácia no ensaio de fase 3 randomizado e controlado.

O requisito mínimo para comprovação de eficácia é explícito no artigo 4 da RDC n. 475/2021: “A AUE se aplica a medicamentos e vacinas contra a covid-19, com estudos clínicos de fase 3 concluídos ou com os resultados provisórios de um ou mais estudos clínicos fase 3” (Anvisa, 2021b). Esse nível de exigência para concessão da AUE aproxima-se do que seria exigido para o registro definitivo da vacina, atrasando o início da vacinação em massa. Não resta dúvida quanto à necessidade imperiosa de robusta evidência de segurança pré-clínica e clínica para a concessão de AUE de vacinas, entretanto, os estudos de fase 3 para avaliar a eficácia de vacinas são geralmente mais complexos e demorados do que o de medicamentos e envolvem questões éticas delicadas quanto ao uso de placebo (Oliveira; Paumgarten, 2021). A aceitação de desfechos substitutos (resposta imunogênica em termos de níveis de anticorpos neutralizantes), que tenham sido adequadamente validados, poderia ser melhor discutida nesse contexto. Para a concessão da AUE, os procedimentos e requisitos devem ser flexíveis, a análise deve ser caso a caso e deve haver razoabilidade na tomada de decisão. O Quadro 2 apresenta as principais normas publicadas pela Anvisa após o início da pandemia da covid-19.

Quadro 2. Principais normas da Agência de Vigilância Sanitária sobre o uso emergencial.

Norma	Data
Guia 42	02/12/2020
RDC n. 348	17/12/2020
RDC n. 465	09/02/2021
RDC n. 475	10/03/2021
RDC n. 485	26/03/2021
Guia 49	12/05/2021
RDC n. 533	23/08/2021
RDC n. 534	23/08/2021
RDC n. 568	29/09/2021
RDC n. 573	03/11/2021
RDC n. 601	16/02/2022
RDC n. 606	23/02/2022
RDC n. 683	12/05/2022
RDC n. 688	13/05/2022

Fonte: Agência Nacional de Vigilância Sanitária, 2022.

Um fato inusitado em relação a AUE e ao registro de vacinas contra a covid-19 é que a Anvisa concedeu o registro definitivo da vacina da Pfizer/BioNTech (Comirnaty®) (“o primeiro registro definitivo de uma vacina contra a covid-19 nas Américas”) em 23/02/2021 (ANVISA..., 2022d), embora a referida vacina só viesse a ser efetivamente aprovada no país de origem (Estados Unidos) seis meses depois, em 23/08/2021

(FDA, 2022). Essa decisão precipitada da Anvisa conflitou com o disposto no artigo 18 da Lei n. 6.360/1976 (Brasil, 1976):

O registro de drogas, medicamentos e insumos farmacêuticos de procedência estrangeira dependerá, além das condições, das exigências e dos procedimentos previstos nesta Lei e seu regulamento, da comprovação de que já é registrado no país de origem.

Nesse caso, a empresa americana (Pfizer) não aceitou as condições e regras da Anvisa para autorização temporária e recusou-se a submeter o pedido de AUE, solicitando de imediato o registro definitivo, o que pode ter precipitado a decisão da agência brasileira.

Ainda durante a vigência da declaração da ESPIN, revogada pela Portaria do MS n. 913/2022 (MS, 2022), a Anvisa introduziu a análise simplificada, em caráter excepcional e temporário, de pedidos de anuência em pesquisa clínica por meio da RDC n. 601/2022: “[...] desde que essas petições tenham sido autorizadas por autoridades regulatórias de notável reconhecimento” (Anvisa, 2022b). Embora o disposto na RDC n. 601/2022 visasse a dar rapidez na liberação de petições no contexto de enfrentamento de situação de urgência, ele privava a agência de intervir positivamente ainda durante o processo de desenvolvimento clínico, de modo a facilitar e acelerar a concessão de uma eventual AUE e, também, do registro definitivo do produto. De qualquer modo, o possível alcance da portaria foi minimizado pela revogação da emergência sanitária pelo MS dois meses depois. É evidente nesse episódio o descompasso entre o MS e o seu órgão, a Anvisa.

Entretanto, tentativas de coordenação nesse sentido foram realizadas. Em 18/04/2022, quatro dias antes da revogação da declaração de ESPIN pelo MS, a Anvisa publicou em sua página uma nota informando que o MS solicitara que a vigência das normas relativas à pandemia fosse estendida por mais um ano, a partir da data de retirada do estado de emergência (Anvisa, 2022a). A nota esclarece que essa prorrogação dependeria da aprovação da Diretoria Colegiada e que, se ela fosse aprovada, permitiria que as vacinas e medicamentos autorizados para uso emergencial continuassem a ser utilizados nessa situação por mais um ano.

Em princípio, a prorrogação das AUE vigentes, a partir da declaração do fim da emergência sanitária, é questão que deveria ser discutida caso a caso, não apenas para essa, mas também para emergências sanitárias que apareçam no futuro. Por exemplo, no caso de vacinas empregadas para vacinação em massa, e que comprovaram ser efetivas e seguras, é recomendável que não haja descontinuidade da autorização de uso.

II Estados Unidos: Agência de Medicamentos e Alimentos (FDA)

Nos Estados Unidos, a AUE surge como um desdobramento da legislação introduzida, ou alterada, na primeira década deste século, a fim de melhor preparar o país para enfrentar emergências de saúde pública, militares ou domésticas, envolvendo agentes nucleares, radiológicos, biológicos e químicos (agentes NRBQ), incluindo ameaças emergentes de doenças infecciosas como a pandemia de gripe (*influenza*). Embora a preocupação englobe ameaças de diferentes tipos e origens, a legislação certamente foi estimulada pelo temor gerado pela demonstração de força do terrorismo no atentado de 11 de setembro de 2001. O marco legal inicial, nesse sentido, foi a aprovação da lei “*Project Bioshield Act*” pelo congresso norte-americano em 2004 (USA, 2004). Uma das alterações que a lei introduziu foi a permissão para estocagem e distribuição de vacinas que, em virtude de preocupações éticas, ainda não haviam sido testadas quanto à segurança e à eficácia em humanos.

Outras leis nessa direção, subsequentemente aprovadas e promulgadas pelo congresso norte-americano, foram a lei de preparação para pandemia e todo tipo de perigos

(*Pandemic and All-Hazards Preparedness Act – PAHPRA*), de 2006 (USA, 2006), e a renovação da lei que autoriza a preparação para pandemia e todo tipo de perigos, de 2013, ambas voltadas para ameaças relativas aos agentes NRBQ (USA, 2013).

A PAHPRA fortaleceu a autoridade da FDA para responder a emergências, adotando iniciativas para desenvolver e disponibilizar produtos (ou “contramedidas médicas”, incluindo medicamentos antivirais, vacinas, produtos biológicos, antídotos, equipamentos de proteção e produtos diagnósticos) para uso nesses casos. Essa orientação legal finaliza as orientações provisórias anteriores e suas atualizações: *Emergency Use Authorization of Medical Products*, de julho de 2007; *Emergency Use Authorization Questions and Answers*, de abril de 2009; e *Emergency Use Authorization of Medical Products and Related Authorities*, de abril de 2016. Essas leis e normas (Quadro 3) foram elaboradas pelos Estados Unidos para combater emergências de saúde pública.

Quadro 3. Principais leis e normas dos Estados Unidos sobre o uso emergencial.

Lei / Norma	Data
<i>Project Bioshield Act</i>	21/07/2004
<i>Pandemic and All-Hazards Preparedness Act</i>	19/12/2006
<i>Law FD&C §564</i>	01/07/2007
<i>Guidance Emergency Use Authorization of Medical Products</i>	01/07/2007
<i>Emergency Use Authorization of Medical Products</i>	01/07/2007
<i>Pandemic and All-Hazards Preparedness Reauthorization Act</i>	13/03/2013
<i>Emergency Use Authorization of Medical Products and Related Authorities</i>	01/04/2016
<i>Guidance for Industry and Other Stakeholders</i>	13/01/2017
<i>PREP (Public Readiness and Emergency Preparedness Act)</i>	17/03/2020

Fonte: Food and Drug Administration, 2022.

Em resposta à solicitação do Centro de Controle e Prevenção de Doenças, e após o Departamento de Saúde e Serviços Humanos ter declarado o surto de gripe suína (H1N1) uma emergência sanitária, a FDA emitiu, em 27/04/2009, uma AUE ampliando a aprovação de uso do oseltamivir (Tamiflu®) para crianças menores de um ano; permitindo a distribuição do oseltamivir e zanamivir (Relenza®) para população sem as usuais exigências de rotulagem; e, também, autorizando a distribuição e uso de um teste rRT-PCR para diagnóstico da gripe suína.

Em 04/02/2020, o secretário do Departamento de Saúde e Serviços Humanos declarou o vírus SARS-CoV-2, da covid-19, uma emergência de saúde pública. Ainda no mesmo mês, a FDA emitiu uma AUE para testes diagnósticos desenvolvidos pelo Centro de Controle e Prevenção de Doenças, para combate à covid-19 e, ao longo do ano, outras AUE para o antiviral remdesivir (01/05/2020); o uso de plasma de convalescentes, de uma emulsão a 2% de propofol (para uso em pacientes sob ventilação mecânica, em 12/03/ 2021); da hidroxicloroquina para tratar a covid-19 (AUE aprovada em 28/03/ 2020 e revogada em 15/06/ 2020); e do bamlanivimab (anticorpo monoclonal). Em 16/04/2021, a FDA revogou a AUE que permitia o uso do bamlanivimab isoladamente para tratar a covid-19 branda ou moderada em adultos e em alguns pacientes pediátricos. Em 11/12/2020, a FDA emitiu uma AUE para uso da vacina da Pfizer-BioNTech contra a covid-19 e, em 18/12/ 2020 e 27/02/ 2021, para as vacinas da Moderna e da Janssen, respectivamente (Tran; Witek Jr., 2021).

A elegibilidade de um medicamento para AUE, segundo a FDA, requer que, com base nas evidências disponíveis, seja razoável acreditar que ele possa ser eficaz para prevenir, tratar ou diagnosticar doenças graves ou que ameçam a vida e sejam causadas por um dos agentes NRBQ. A AUE concedida para hidroxicloroquina foi uma

falha grosseira corrigida quase três meses depois; as evidências clínicas de efetividade desse antimalárico contra a covid-19 sempre foram muito frágeis (Paumgarten, 2020; Paumgarten *et al.*, 2020).

No caso da FDA, a AUE dura um ano ou enquanto a declaração de emergência sanitária do Departamento de Saúde e Serviços Humanos estiver em vigor, o que for mais curto. Entretanto, a autorização pode ser prontamente revogada quando os requisitos para sua concessão não forem mais atendidos à critério da FDA.

III União Europeia: Agência Europeia de Medicamentos (EMA)

Na União Europeia, a autorização comparável à AUE da FDA é denominada Autorização Condicional de Introdução no Mercado – *Conditional Marketing Authorisations (CMA)*. Apesar de o arcabouço regulatório da União Europeia ser mais recente e menor do que o norte-americano, no que tange à autorização do uso emergencial, suas principais normas são categóricas e eficazes (Quadro 4).

Quadro 4 – Principais normas na União Europeia sobre o uso emergencial

Norma	Data
<i>Commission Regulation (CE) 507</i>	29/03/2006
<i>Commission Regulation (CE) 141</i>	22/06/1905
<i>Decision 1082/2013/EU</i>	22/10/2013
<i>Guideline of the conditional marketin authorization</i>	25/02/2016
<i>Guideline on Influenza Vaccines</i>	21/07/2016
<i>EMA plan for emerging health threats</i>	10/12/2018
<i>EMA emerging health threats plan</i>	01/02/2022

Fonte: European Medicines Agency, 2022.

De acordo com o Regulamento 507/2006, da Comissão Regulatória de medicamentos da Comunidade Europeia (EMA), a CMA para certas categorias de produtos medicinais pode ser concedida a partir de base de dados menos completa do que o comumente exigido, a fim de atender a necessidades médicas não atendidas (*i.e.*, para as quais não há método satisfatório para diagnóstico, tratamento ou prevenção) de pacientes e no interesse da saúde pública (EU, 2006). Essa autorização de uso condicional é destinada a produtos para tratamento, prevenção ou diagnóstico de doenças ou condições médicas graves, debilitantes e que põem a vida em risco; ou para serem empregados em situações de emergência em resposta a ameaças à saúde pública declaradas pela OMS ou pela Comunidade Europeia, no âmbito da Decisão 2119/98/EC do Parlamento Europeu e do Conselho, de 24/11/1998 (EU, 1988), que dispõe sobre a rede de vigilância epidemiológica e o controle de doenças transmissíveis ou produtos classificados como medicamentos órfãos (EU, 2000).

Embora a decisão de conceder CMA possa ser baseada em informações e dados menos completos do que uma autorização não condicional convencional (registro), a ponderação risco-benefício deve ser claramente positiva. Além disso, os benefícios para a saúde pública, decorrentes da disponibilização imediata do medicamento no mercado, devem compensar o risco inerente ao fato de continuarem a ser necessários dados adicionais. A CMA é temporária, não se destinando a permanecer condicional indefinidamente. Pelo contrário, uma vez fornecidos os dados conclusivos, deve ser possível substituí-los por uma autorização de introdução no mercado que não seja condicional. A CMA é válida por um ano e pode ser renovada, caso o resultado esteja

sendo favorável, mas pode ser cancelada a qualquer momento, se a agência reguladora entender que isso é melhor para saúde pública (EMA, 2016).

A CMA pode ser concedida se a EMA constatar que, apesar dos dados clínicos referentes à segurança e à eficácia do medicamento serem parciais, todos os seguintes requisitos foram atendidos: (i) há indicações claras de que a relação risco-benefício do medicamento é positiva; (ii) é provável que o requerente esteja em condições de vir a fornecer dados clínicos completos; (iii) as necessidades médicas ainda não atendidas serão plenamente atendidas; e (iv) o benefício para a saúde pública da disponibilidade imediata no mercado do medicamento em causa compensa o risco inerente. Além dessas, obrigações específicas relativas à farmacovigilância podem ser adicionadas. Um cronograma para o cumprimento das obrigações elencadas deve ser especificado na CMA e tornado público.

IV China: Agência Nacional de Produtos Médicos (NMPA)

Nas últimas décadas a China (República Popular da China) revisou e aperfeiçoou o seu arcabouço legal de regulação de medicamentos, produtos farmacêuticos e vacinas, tornando-o mais eficiente. Em 18/12/2005, em aparente reação ao surto de SARS-CoV-1 que atingiu o país, a China publicou o “Regulamento de respostas a emergências de saúde pública” (revisado em 2011), que prevê a tramitação acelerada de pedidos para aprovação condicional de uso, terapia inovadora, prioridade para revisão do dossiê e autorização de comercialização e de revisão especial. A solicitação para aprovação condicional pode ocorrer na etapa anterior à reunião para submissão do dossiê e envolve a autorização baseada em desfechos substitutos, desfechos clínicos intermediários ou dados iniciais do ensaio clínico.

O artigo 26, da Lei da Agência de Medicamentos de 2019, prevê que:

[...] medicamentos usados para tratamento de doenças que ameaçam a vida e para as quais não há tratamento eficaz e medicamentos cuja disponibilização é urgentemente necessária para a saúde pública, caso os dados de ensaio clínico tenham mostrado a eficácia e resultados clínicos previsíveis, podem ser aprovados condicionalmente, e a informação pertinente deve ser declarada no documento de aprovação do medicamento (Comitê..., 2019; tradução nossa).

O regulamento de registro de medicamentos de 01/07/2020 explicita mais uma vez a possibilidade de aprovação célere, condicional e outras, pela Agência Nacional de Produtos Médicos – em inglês, *National Medical Products Administration* (NMPA), no caso de emergências em saúde pública (Yang; Yang, 2022).

V Organização Mundial da Saúde (OMS)

Como agência especializada das Nações Unidas voltada para a promoção da saúde global, a OMS elaborou procedimentos para avaliação e listas de produtos que estavam em desenvolvimento, mas ainda não aprovados pelas autoridades reguladoras competentes, que poderiam ser usados excepcionalmente em emergências sanitárias. Diferentemente das agências reguladoras nacionais (FDA, Anvisa, NMPA) ou supranacionais (EMA), a OMS não autoriza o uso, mas o avaliza e fornece orientação, o que é de grande valor, em particular para as autoridades reguladoras de países vulneráveis, que não dispõem dos recursos e da competência técnico-científica que as agências de países mais avançados possuem.

A necessidade de orientar nesse sentido os Estados-membros e suas indústrias farmacêuticas foi posta em destaque pelo surto sem precedentes do vírus ebola que se espalhou e devastou alguns países da África Ocidental em março de 2014. Embora o vírus fosse conhecido desde 1976, não existiam testes diagnósticos rápidos, vacinas e medicamentos antivirais eficazes contra o ebola em 2014. Ainda nesse ano, um painel de especialistas independentes convocado pela OMS alcançou o consenso de que, diante das circunstâncias em que ocorria o surto de ebola e desde que algumas condições fossem contempladas, seria ético oferecer às populações atingidas intervenções de eficácia e segurança ainda não inteiramente comprovadas, mas que tinham mostrado resultados promissores em testes clínicos e não clínicos. Na época, a OMS convocou os parceiros globais a pesquisarem e desenvolverem produtos para conter o surto do ebola e, ao mesmo tempo, elaborou regras sobre como identificar produtos ainda em desenvolvimento que, com a aprovação da autoridade reguladora competente, pudessem ser usados para enfrentar a emergência sanitária. Os procedimentos de Avaliação de Uso Emergencial e Listagem (EUAL) de produtos a serem utilizados em emergências sanitárias concebidos pela OMS foram os primeiros desse tipo de abrangência global.

A OMS formulou critérios de elegibilidade de EUAL para vacinas, medicamentos e testes diagnósticos que, em comum, requerem que a doença a que se destinam tenha sido declarada como uma PHEIC, por parte do Diretor-Geral da organização. A EUAL prevê que não haja outro produto (vacina, medicamento, teste) licenciado para a indicação de uso em questão ou que haja escassez de produto licenciado para a indicação específica. Além disso, o produto deve ter sido produzido em condições de aderência às boas práticas de fabricação (BPF) e de obediência ao sistema de gestão de qualidade (WHO, 2015).

A EUAL não significa a pré-qualificação do produto pela OMS. Trata-se de um procedimento excepcional para tornar o produto medicinal disponível ao enfrentamento da emergência sanitária, enquanto ela durar, o produto for necessário para enfrentá-la e o seu uso justificado. Tal como nos casos da AUE da FDA e da CMA da EMA, a elegibilidade para a EUAL exige que já existam evidências claras de razão risco-benefício favoráveis para a indicação de uso pertinente, embora o desenvolvimento do produto não tenha sido completado. Por fim, a inclusão do produto na EUAL não significa a dispensa da realização de ensaios clínicos adicionais e apropriados, permanecendo a empresa compromissada a continuar o desenvolvimento do produto até a sua conclusão.

Considerações finais

Esta análise mostrou que quando a emergência sanitária global criada pela pandemia da covid-19 surgiu, a Anvisa, ao contrário dos Estados Unidos (EUA), da União Europeia (CMA) e até mesmo da China, não dispunha de normas específicas para a concessão de autorização de uso emergencial de medicamentos e biológicos, entre os quais as vacinas. Normas foram publicadas para lidar com a pandemia da covid-19 e automaticamente revogadas com o fim dessa emergência sanitária. Caso uma nova ESPIN surja, e seja formalmente declarada no Brasil, novos regulamentos terão que ser criados para liberar o uso de novas vacinas e medicamentos úteis para contenção da ameaça sanitária, que pode ser global, como as pandemias, ou local, como surtos, epidemias, desastres e intoxicações restritas à determinada região.

A autorização de uso em larga escala de um medicamento ou vacina, potencialmente útil, mas ainda não exhaustivamente testado, ainda que temporária e condicional, é uma decisão desafiadora em qualquer cenário regulatório. Dispor no arcabouço regulatório nacional de normas permanentes nesse sentido, alinhadas com o que existe em outros países, certamente permitiria uma resposta mais rápida e consistente da agência brasileira a eventuais emergências de saúde pública.

A excepcionalidade da AUE com a flexibilização das regras e rotinas que existem para o registro definitivo do produto farmacêutico, em troca da prestação no acesso ao produto que preliminarmente revelou indícios de segurança e efetividade, é certamente uma decisão difícil, que exige também grande maturidade e competência do corpo técnico envolvido. Há pouca margem em relação às evidências de segurança, mas a aceitação provisória e criteriosa de desfechos substitutos de eficácia pode ser plenamente justificável em determinadas condições, como a forte resposta imunogênica de imunizantes, quando não há ainda vacinas disponíveis para determinado agente infeccioso. Ao comparar as normas internacionais e referenciar os principais regulamentos existentes, esta análise comparativa pretendeu contribuir para a elaboração de normas permanentes no Brasil para o enfrentamento de futuras emergências de saúde pública de importância nacional.

Referências

AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA – ANVISA. *Guia sobre os requisitos mínimos para submissão de solicitação de autorização temporária de uso emergencial, em caráter experimental, de vacinas covid-19*. Guia n. 42/2020 – Versão 1. Brasília-DF, 2021a. Disponível em: <https://www.gov.br/anvisa/pt-br/centraisdeconteudo/publicacoes/medicamentos/publicacoes-sobre-medicamentos/guia-sobre-os-requisitos-minimos-para-submissao-de-solicitacao-de-autorizacao-temporaria-de-uso-emergencial-em-carater-experimental-de-vacinas-covid-19>. Acesso em: 24 nov. 2022.

AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA – ANVISA. Nota da Anvisa: vigência do uso emergencial de vacinas e medicamentos, 11 nov. 2022a. Disponível em: <https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/noticias-anvisa/2022/nota-anvisa-vigencia-do-uso-emergencial-de-vacinas-e-medicamentos>. Acesso em: 24 nov. 2022.

AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA – ANVISA. *Resolução da Diretoria Colegiada (RDC) n. 55, de 16 de dezembro de 2010*. Dispõe sobre o registro de produtos biológicos novos e produtos biológicos e dá outras providências. Brasília-DF, 2010. Disponível em: https://anvisa.legis.datalegis.net/action/ActionDatalegis.php?acao=abrirTextoAto&tipo=RDC&numeroAto=00000055&seqAto=000&valorAno=2010&orgao=RDC/DC/ANVISA/MS&codTipo=&desltem=&desltemFim=&cod_menu=1696&cod_modulo=134&pesquisa=true. Acesso em: 02 fev. 2024.

AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA – ANVISA. *Resolução da Diretoria Colegiada (RDC) n. 204, de 27 de dezembro de 2017*. Dispõe sobre o enquadramento na categoria prioritária, de petições de registro, pós-registro e anuência prévia em pesquisa clínica de medicamentos. Brasília-DF, 2017. Disponível em: http://antigo.anvisa.gov.br/documents/10181/2718376/RDC_204_2017_.pdf/b2d4ae64-2d91-44e9-ad67-b883c752c094. Acesso em: 24 nov. 2022.

AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA – ANVISA. *Resolução da Diretoria Colegiada (RDC) n. 475, de 10 de março de 2021*. Estabelece os procedimentos e requisitos para submissão de pedido de autorização temporária de uso emergencial (AUE), em caráter experimental, de medicamentos e vacinas para covid-19 para o enfrentamento da emergência de saúde pública de importância nacional decorrente do surto do novo coronavírus (SARS-CoV-2). Brasília-DF, 2021b. Disponível em: <https://www.in.gov.br/en/web/dou/-/resolucao-rdc-n-475-de-10-de-marco-de-2021-307999666>. Acesso em: 02 fev. 2024.

AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA – ANVISA. *Resolução da Diretoria Colegiada (RDC) n. 601, de 09 de fevereiro de 2022*. Dispõe sobre a análise simplificada, em caráter excepcional e temporário, de petições de Anuência em Processo de Pesquisa Clínica, Modificações de DDCM, Emenda Substancial ao Protocolo Clínico e Anuência em Processo do Dossiê de Desenvolvimento Clínico de Medicamento (DDCM) referente ao Dossiê do Medicamento Experimental em razão da emergência de saúde pública de importância nacional decorrente do surto do novo coronavírus (SARS-CoV-2). Brasília-DF, 2022b. Disponível em: <https://www.legisweb.com.br/legislacao/?id=427520>. Acesso em:

AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA – ANVISA. *Resolução da Diretoria Colegiada (RDC) n. 753, de 28 de setembro de 2022*. Dispõe sobre os critérios para a concessão do registro de medicamentos de uso humano com princípios ativos sintéticos e semissintéticos, classificados como novos, inovadores, genéricos e similares. Brasília-DF, 2022c. Disponível em: https://anvisa.gov.br/legis/datalegis.net/action/UrlPublicasAction.php?acao=abrirAtoPublico&num_ato=00000753&sgl_tipo=RDC&sgl_orgao=RDC/DC/ANVISA/MS&vlr_ano=2022&seq_ato=000&cod_modulo=134&cod_menu=1696. Acesso em: 02 fev. 2024.

ANVISA concede primeiro registro definitivo para vacina contra a covid-19 nas Américas. *Serviços e Informações do Brasil*, 31 out. 2022d. Disponível em: <https://www.gov.br/pt-br/noticias/saude-e-vigilancia-sanitaria/2021/02/anvisa-concede-primeiro-registro-definitivo-para-vacina-contra-a-covid-19-nas-americas>. Acesso em: 24 nov. 2022.

BRASIL. *Lei n. 5.991, de 17 de dezembro de 1973*. Dispõe sobre o controle sanitário do comércio de drogas, medicamentos, insumos farmacêuticos e correlatos, e dá outras providências. Brasília-DF, 1973. Disponível em: http://www.planalto.gov.br/ccivil_03/leis/l5991.htm#:~:text=LEI%20No%205.991%2C%20DE%2017%20DE%20DEZEMBRO%20DE%201973.&text=Disp%C3%B5e%20sobre%20o%20Controle%20Sanit%C3%A1rio,Correlatos%2C%20e%20d%C3%A1%20outras%20Provid%C3%AAsncias. Acesso em: 02 fev. 2024.

BRASIL. *Lei n. 6.360, de 23 de setembro de 1976*. Dispõe sobre a Vigilância Sanitária a que ficam sujeitos os Medicamentos, as Drogas, os Insumos Farmacêuticos e Correlatos, Cosméticos, Saneantes e Outros Produtos. Brasília-DF, 1976. Disponível em: http://www.planalto.gov.br/ccivil_03/leis/l6360.htm. Acesso em: 02 fev. 2024.

BRASIL. *Lei n. 13.411, de 28 de dezembro de 2016*. Altera a Lei n. 6.360, de 23 de setembro de 1976, que dispõe sobre a vigilância sanitária a que ficam sujeitos os medicamentos, as drogas, os insumos farmacêuticos e correlatos, cosméticos, saneantes e outros produtos, e dá outras providências, e a Lei n. 9.782, de 26 de janeiro de 1999, que define o Sistema Nacional de Vigilância Sanitária, cria a Agência Nacional de Vigilância Sanitária, e dá outras providências, para dar transparência e previsibilidade ao processo de concessão e renovação de registro de medicamento e de alteração pós-registro. Brasília-DF, 2016. Disponível em: https://www.planalto.gov.br/ccivil_03/_ato2015-2018/2016/lei/l13411.htm. Acesso em: 15 dez. 2023.

BRASIL. *Medida Provisória n. 2.190-34, de 23 de agosto de 2001*. Altera dispositivos das Leis no 9.782, de 26 de janeiro de 1999, que define o Sistema Nacional de Vigilância Sanitária e cria a Agência Nacional de Vigilância Sanitária, e no 6.437, de 20 de agosto de 1977, que configura infrações à legislação sanitária federal e estabelece as sanções respectivas, e dá outras providências. Brasília-DF, 2001. Disponível em: http://www.planalto.gov.br/ccivil_03/MPV/2190-34.htm#art9. Acesso em: 24 nov. 2022.

COMITÊ PERMANENTE DO CONGRESSO NACIONAL DO POVO DA CHINA. *Vaccine Administration Law of the People's Republic of China*, 2019.

EUROPEAN MEDICINES AGENCY – EMA. *Guideline on the scientific application and the practical arrangements necessary to implement Commission Regulation No. 507/2006 on the conditional marketing authorisation for medicinal products for human use falling within the scope of Regulation No. 726/2004*. Londres, 2016. Disponível em: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-scientific-application-practical-arrangements-necessary-implement-commission-regulation-ec/2006-conditional-marketing-authorisation-medicinal-products-human-use-falling_en.pdf. Acesso em: 04 out. 2022.

EUROPEAN UNION – EU. *Commission Regulation (EC) n. 507/2006 of 29 March 2006, on the Conditional Marketing Authorisation for Medicinal Products for Human Use Falling Within the Scope of Regulation (EC) No. 726/2004 of the European Parliament And Of The Council*. *Official Journal of the European Union*, Bruxelas, p. 92-99, 30 mar. 2006. Disponível em: <https://eur-lex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=OJ:L:2006:092:0006:0009:EN:PDF>.

EUROPEAN UNION – EU. *Decisão n. 2119/98/CE, de 24 de setembro de 1998*. Institui rede de vigilância epidemiológica e de controle das doenças transmissíveis na Comunidade. *Eur-Lex*, 1998. Disponível em: <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/PT/ALL/?uri=CELEX:31998D2119>. Acesso em: 24 nov. 2022.

EUROPEAN UNION – EU. *Regulation (EC) No. 141/2000, of 16 December 1999 on orphan medicinal products*. *Eur-Lex*, 2000. Disponível em: <https://eur-lex.europa.eu/eli/reg/2000/141/oj?eliuri=eli%3Areg%3A2000%3A141%3Aoj&locale=en>. Acesso em: 24 nov. 2022.

FOOD AND DRUG ADMINISTRATION – FDA. *Fast Track, Breakthrough Therapy, Accelerated Approval, Priority Review*, 2018. Disponível em: <https://www.fda.gov/patients/learn-about-drug-and-device-approvals/fast-track-breakthrough-therapy-accelerated-approval-priority-review>.

UNITED STATES OF AMERICA – USA. Public Law 113-5, March 13, 2013. To reauthorize certain programs under the Public Health Service Act and the Federal Food, Drug, and Cosmetic Act with respect to public health security and all-hazards preparedness and response, and for other purposes. *Congressional Record*, Washington, v. 159, 13 mar. 2013. Disponível em: <https://www.congress.gov/113/plaws/publ5/PLAW-113publ5.pdf>. Acesso em: 23 nov. 2022.

WILDER-SMITH, A.; OSMAN, S. Public health emergencies of international concern: a historic overview. *Journal of Travel Medicine*, v. 27, n. 8, p. 227, dez. 2020. DOI: <https://doi.org/10.1093/jtm/taaa227>. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33284964/>. Acesso em: 23 nov. 2022.

WORLD HEALTH ORGANIZATION - WHO. Assessing new medical products in health emergencies: the EUAL procedures. *WHO Drug Information*, v. 29, n. 3, p. 305-309, 2015. Disponível em: <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/331062/DI293-305-323-eng.pdf?sequence=1&isAllowed=y>. Acesso em: 30 nov. 2022.

WORLD HEALTH ORGANIZATION – WHO. Emergencies: International health regulations and emergency committees, 2021. Disponível em: <https://www.who.int/news-room/questions-and-answers/item/emergencies-international-health-regulations-and-emergency-committees>. Acesso em: 02 nov. 2022

YANG, J.; YANG Y. Regulatory Lessons from China's covid-19 vaccines development and approval policies. *Acta Materia Medica*, v. 1, n. 1, p. 96-105, mar. 2022. DOI: <https://doi.org/10.15212/AMM-2021-0008>. Disponível em: <https://www.scienceopen.com/hosted-document?>. Acesso em: 23 nov. 2022.

Notas

- ⁱ Artigo derivado de: PITTA, Luciana da Rocha. Revisão das normas para o uso emergencial no Brasil e no mundo. 2023. Tese (Doutorado) – Instituto Nacional de Controle de Qualidade em Saúde, Rio de Janeiro, 2023.
- ⁱⁱ O banco de dados com os documentos normativos identificados e consultados para este trabalho está disponível, com acesso aberto, no repositório “Arca dados” da Fundação Oswaldo Cruz, disponível em: <https://doi.org/10.35078/YMORJJ>
- ⁱⁱⁱ Disponível em: <https://doi.org/10.35078/YMORJJ>.