



Agência Nacional de Vigilância Sanitária

www.anvisa.gov.br

Consulta Pública nº 1.180, de 24 de julho de 2023
D.O.U de 25/07/2023

A Diretoria Colegiada da Agência Nacional de Vigilância Sanitária, no uso das atribuições que lhe confere o art. 15, III e IV, aliado ao art. 7º, III e IV da Lei nº 9.782, de 26 de janeiro de 1999, e ao art. 187, III, § 1º do Regimento Interno aprovado pela Resolução de Diretoria Colegiada – RDC nº 585, de 10 de dezembro de 2021, resolve submeter à consulta pública, para comentários e sugestões do público em geral, proposta de ato normativo, conforme deliberado em reunião realizada em 19 de julho de 2023, e eu, Diretor-Presidente substituto, determino a sua publicação.

Art. 1º Fica estabelecido o prazo de 45 (quarenta e cinco) dias para envio de comentários e sugestões ao texto da proposta de Resolução de Diretoria Colegiada - RDC para dispor sobre as condições e os procedimentos para o registro de vacinas influenza pré-pandêmicas, atualização para uma cepa pandêmica e autorização de fabricação, de uso e monitoramento das vacinas pandêmicas contra influenza, conforme Anexo.

Parágrafo único. O prazo de que trata este artigo terá início 7 (sete) dias após a data de publicação desta Consulta Pública no Diário Oficial da União.

Art. 2º A proposta de ato normativo estará disponível na íntegra no portal da Anvisa na internet e as sugestões deverão ser enviadas eletronicamente por meio do preenchimento de formulário eletrônico específico, disponível no endereço: <https://pesquisa.anvisa.gov.br/index.php/127362?lang=pt-BR>.

§1º Com exceção dos dados pessoais informados pelos participantes, todas as contribuições recebidas são consideradas públicas e de livre acesso aos interessados, conforme previsto na Lei nº 12.527, de 18 de novembro de 2011 e estarão disponíveis após o encerramento da consulta pública, em sua página específica, no campo “Documentos Relacionados”.

§2º Ao término do preenchimento e envio do formulário eletrônico será disponibilizado número de identificação do participante (ID) que poderá ser utilizado pelo usuário para localizar a sua própria contribuição, sendo dispensado o envio postal ou protocolo presencial de documentos em meio físico junto à Agência.

§3º Em caso de limitação de acesso do cidadão a recursos informatizados será permitido o envio e recebimento de sugestões por escrito, em meio físico, durante o prazo de consulta, para o seguinte endereço: Agência Nacional de Vigilância Sanitária/[Área responsável – SIGLA], SIA trecho 5, Área Especial 57, Brasília-DF, CEP 71.205-050.

§4º Excepcionalmente, contribuições internacionais poderão ser encaminhadas em meio físico, para o seguinte endereço: Agência Nacional de Vigilância Sanitária/Assessoria de Assuntos Internacionais – AINTE, SIA trecho 5, Área Especial 57, Brasília-DF, CEP 71.205-050.

Art. 3º Findo o prazo estipulado no art. 1º, a Agência Nacional de Vigilância Sanitária promoverá a análise das contribuições e, ao final, publicará o resultado da consulta pública no portal da Agência.

Parágrafo único. A Agência poderá, conforme necessidade e razões de conveniência e oportunidade, articular-se com órgãos e entidades envolvidos com o assunto, bem como

aqueles que tenham manifestado interesse na matéria, para subsidiar posteriores discussões técnicas e a deliberação final da Diretoria Colegiada.

RÔMISON RODRIGUES MOTA

Diretor-Presidente Substituto

ANEXO

PROPOSTA EM CONSULTA PÚBLICA

Processo nº: 25351.912594/2023-49

Assunto: Proposta de Resolução que dispõe sobre as condições e os procedimentos para o registro de vacinas influenza pré-pandêmicas, atualização para uma cepa pandêmica e autorização de uso, comercialização e monitoramento das vacinas pandêmicas contra influenza.

Agenda Regulatória 2021-2023: Não é projeto da Agenda

Área responsável: GGBIO

Diretor Relator: Meiruze de Sousa Freitas

AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA

MINUTA DE RESOLUÇÃO DE DIRETORIA COLEGIADA - RDC

RESOLUÇÃO DE DIRETORIA COLEGIADA - RDC Nº [Nº], DE [DIA] DE [MÊS POR EXTENSO] DE [ANO]

Dispõe sobre as condições e os procedimentos para o registro de vacinas influenza pré-pandêmicas, atualização para uma cepa pandêmica e autorização de uso, comercialização e monitoramento das vacinas pandêmicas contra influenza.

A Diretoria Colegiada da Agência Nacional de Vigilância Sanitária, no uso das atribuições que lhe confere o art. 15, III e IV, aliado ao art. 7º, III e IV da Lei nº 9.782, de 26 de janeiro de 1999, e ao art. 187, VI, § 1º do Regimento Interno aprovado pela Resolução de Diretoria Colegiada – RDC nº 585, de 10 de dezembro de 2021, resolve adotar a seguinte Resolução, conforme deliberado em reunião realizada em ... de ... de 20.., e eu, Diretor-Presidente, determino a sua publicação.

CAPÍTULO I

OBJETIVOS E ABRANGÊNCIA

Art. 1º Esta Resolução dispõe sobre as condições e os procedimentos para o registro de vacinas influenza pré-pandêmicas, atualização para uma cepa pandêmica e autorização de uso e comercialização de vacinas pandêmicas contra influenza e o monitoramento das vacinas pandêmicas.

Parágrafo único. As vacinas contra influenza pandêmica poderão ser aprovadas por meio da atualização do registro de vacinas pré-pandêmicas, no entanto, a sua comercialização, distribuição e uso somente serão autorizados quando da ocorrência de uma pandemia por influenza.

Art. 2º Esta Resolução se aplica às empresas e instituições que possuem condições legais de serem titulares de registro de medicamentos no Brasil, que tenham autorização para fabricar ou importar medicamentos.

CAPÍTULO II

DEFINIÇÕES

Art. 3º Para efeito desta Resolução são adotadas as seguintes definições:

I – vacina influenza pré-pandêmica: é uma vacina desenvolvida e autorizada antes de uma pandemia de influenza que contém a(s) cepa(s) relevante(s) do vírus influenza com potencial de causar uma pandemia. Vacinas influenza pré-pandêmicas podem ter o registro concedido, porém não possuem autorização de comercialização antes de uma pandemia ou outra emergência de saúde pública declarada.

II – vacina influenza pandêmica: vacinas influenza pandêmicas são vacinas indicadas para imunização contra o vírus influenza pandêmico e devem ser usadas somente após o reconhecimento de uma pandemia ou outra emergência de saúde pública pelas autoridades de saúde.

III – cepas de influenza com potencial pandêmico: cepas do vírus influenza com capacidade potencial de causar uma pandemia ou outra emergência de saúde pública, com pouca ou nenhuma circulação entre humanos, sendo pouco imunogênicas e para as quais a maioria da população não possui imunidade.

IV – registro de vacina influenza pré-pandêmica: trata-se do registro prévio da vacina influenza pré-pandêmica, em que a empresa submete os dados clínicos e de qualidade da vacina desenvolvida. Esse registro não autoriza a distribuição, comercialização nem o uso desta vacina na população.

V - evento adverso grave: qualquer ocorrência médica indesejável, em qualquer dose, que resulte em óbito, risco de óbito, situações que requeiram hospitalização ou prolongamento de hospitalização já existente, incapacidade significativa ou persistente, anomalia congênita e evento clinicamente significativo.

CAPÍTULO III DISPOSIÇÕES GERAIS

Art.4º Esta Resolução permite que vacinas registradas como vacinas influenza pré-pandêmicas sejam modificadas para uso contra a gripe pandêmica, atualizando as cepas do vírus para a(s) cepa(s) pandêmica(s) específica(s).

Parágrafo único. A permissão prevista no caput, somente, pode ser considerada em circunstâncias específicas, em que haja evidências científicas de que a vacina modificada pode fornecer proteção contra a gripe pandêmica.

Art. 5º A vacina influenza pandêmica poderá ser distribuída e comercializada após a aprovação da autorização de uso e atualização para a cepa específica do vírus que causa a pandemia.

Art. 6º As empresas que possuem vacinas influenza pré-pandêmicas em desenvolvimento devem seguir os requisitos desta Resolução para fabricação de lotes para a realização das etapas de desenvolvimento pré-clínico, clínico, validação, controle de qualidade e estabilidade.

CAPÍTULO IV DO REGISTRO DA VACINA INFLUENZA PRÉ-PANDÊMICA

Art. 7º O registro da vacina influenza pré-pandêmica deve ser embasado por dados suficientes de bancos semente, caracterização, produção, controle de qualidade, estabilidade, segurança e imunogenicidade das cepas relevantes, conforme orientações do Guia de autorização de vacinas influenza pré-pandêmicas e suas atualizações emitido pela European Medicines Agency (EMA), bem como Guias aplicáveis emitidos pela Organização Mundial da Saúde (OMS).

§1º. O dossiê deve fornecer dados de estudos clínicos conduzidos com a vacina de preparação pré-pandêmica contendo uma cepa potencialmente pandêmica, que incluam avaliação de segurança, imunogenicidade e de avaliação de dose resposta baseada em dados de imunogenicidade.

§2º. Dados de segurança e imunogenicidade obtidos com outras cepas influenza pandêmicas potenciais além da que constitui a vacina influenza pré-pandêmica proposta, podem ser incluídos no dossiê como evidência de suporte adicional, caso sejam considerados relevantes.

§ 3º. Podem ser utilizados dados de efetividade e evidências de vida real complementares como suporte aos estudos pivotais de imunogenicidade e segurança, considerando a utilização de vacinas influenza pandêmicas em outros surtos localizados.

Art. 8º Caso a cepa utilizada na vacina influenza pré-pandêmica tenha origem a partir de um vírus influenza aviário altamente patogênico dos subtipos H5, H7 ou vírus similares, testes in vitro e in vivo devem demonstrar a eliminação da patogenicidade dos fenótipos da influenza aviária.

Art. 9º Caso a cepa utilizada na vacina influenza pré-pandêmica seja de um subtipo com baixa patogenicidade, os testes devem seguir as recomendações de guias publicados pela OMS aplicáveis.

§1º Deve-se também apresentar a caracterização antigênica e a análise da sequência genética, além da realização de testes de segurança.

§2º Para as cepas influenza obtidas por meio de genética reversa, incluindo o uso de sequências do gene de vírus influenza fabricadas sinteticamente, deve ser apresentada a avaliação referente ao resultado da modificação genética e à derivação em células animais.

Art. 10. O processo de fabricação da vacina influenza pré-pandêmica pode ser embasado por um processo já estabelecido e relacionado à outra vacina influenza já registrada na Anvisa, como o das vacinas influenza sazonais.

Parágrafo único. Ainda que o processo de fabricação seja embasado por outro já estabelecido com outra vacina influenza já registrada na Anvisa, a empresa deverá instruir o registro da vacina influenza pré-pandêmica com todos os documentos exigidos na regulamentação vigente, específicos para a cepa influenza com potencial pandêmico.

Art. 11. O estabelecimento do prazo de validade para a vacina influenza pré-pandêmica deve ser justificado.

§ 1º Os dados de estabilidade encaminhados no pedido de registro devem corresponder a pelo menos 6 meses de avaliação da substância ativa e do produto terminado.

§ 2º Um prazo de validade superior a 6 meses apenas será concedido com base em dados de estabilidade de longa duração.

§ 3º Posteriores extensões do prazo de validade da substância ativa e do produto terminado devem ser embasadas em dados de estabilidade de longa duração.

Art. 12. Para fins do registro da vacina influenza pré-pandêmica podem ser utilizadas as atuais diretrizes científicas de vacinas influenza, módulo não clínico e clínico publicado pela Organização Mundial da Saúde (OMS) e os guias pertinentes de qualidade, não clínico e clínico publicados pela Agência Europeia de Medicamentos (EMA) e suas atualizações, no que for aplicável.

§ 1º Além do previsto no caput devem ser seguidas as diretrizes aplicáveis das boas práticas de fabricação, estabelecidas pela Anvisa em regulamento específico.

§ 2º A Anvisa poderá solicitar informações adicionais considerando as características intrínsecas da vacina influenza pré-pandêmica, o cenário nacional ou outras justificativas técnicas.

Art. 13. A solicitação de registro da vacina influenza pré-pandêmica será avaliada de forma ordinária, salvo na ocorrência de uma pandemia por influenza declarada, na qual a análise será priorizada.

Parágrafo único: A solicitação de atualização de cepa para a cepa pandêmica e autorização de uso terão a sua análise priorizada, no caso da ocorrência de surtos ou de emergência de saúde pública, desde que formalmente solicitado pelo Ministério da Saúde.

Art. 14. A documentação de qualidade da vacina influenza pré-pandêmica deve cumprir, os requisitos dispostos na Resolução RDC nº 55 de 16 de dezembro de 2010 e suas atualizações.

Art. 15. A documentação não-clínica para a vacina influenza pré-pandêmica deve fornecer os subsídios previstos nos seguintes guias e suas atualizações:

I - Diretrizes da OMS sobre avaliação não clínica de vacinas, Série de Relatórios Técnicos da OMS (WHO guidelines on non-clinical evaluation of vaccines, WHO Technical Report Series No. 927, Annex 1);

II - Diretrizes da OMS sobre a avaliação não clínica de adjuvantes de vacinas e vacinas com adjuvantes (WHO Guidelines on the non-clinical evaluation of vaccine adjuvants and adjuvanted vaccines); e

III - EMA/CHMP/VWP/457259/2014 - Comitê de Medicamentos para Uso Humano - Diretriz sobre Vacinas Influenza Módulo Não Clínico e Clínico (Committee for Medicinal Products for Human Use - Guideline on Influenza Vaccines Non-clinical and Clinical Module).

Art. 16. A documentação clínica para a vacina influenza pré-pandêmica deve fornecer os subsídios previstos nos seguintes guias e suas atualizações:

I - Diretrizes da OMS sobre avaliação clínica de vacinas: expectativas regulatórias (WHO Guidelines on clinical evaluation of vaccines: regulatory expectations); e

II - EMA/CHMP/VWP/457259/2014 - Comitê de Medicamentos para Uso Humano – Diretriz sobre vacinas influenza módulo clínico e não clínico (Committee for Medicinal Products for Human Use - Guideline on Influenza Vaccines Non-clinical and Clinical Module).

Art. 17. O registro da vacina influenza pré-pandêmica poderá ser aprovado condicionalmente, mediante Termo de Compromisso, para complementação posterior de dados e provas, a critério da Anvisa.

Parágrafo único. A empresa deverá fornecer um cronograma de execução para os dados adicionais a serem gerados para a vacina influenza pré-pandêmica, acompanhado das análises de risco pertinentes.

CAPÍTULO V

DA ATUALIZAÇÃO DA CEPA DA VACINA INFLUENZA PRÉ-PANDÊMICA PARA A VACINA INFLUENZA PANDÊMICA E AUTORIZAÇÃO DE USO DA VACINA PANDÊMICA

Art. 18. Na ocorrência de uma pandemia ou outra emergência de saúde pública pelo vírus influenza, declarada pela Organização Mundial da Saúde ou pelo Ministério da Saúde do Brasil, a empresa deve submeter solicitação formal para atualização para a cepa pandêmica e autorização de uso da vacina de influenza pandêmica.

§ 1º A vacina de influenza pandêmica objeto do pedido de autorização já deve conter a cepa atualizada do vírus influenza que está provocando a emergência de saúde pública.

§ 2º O pedido de atualização da cepa e autorização de uso deverá vir acompanhado de documento emitido pelo Ministério da Saúde que indica a necessidade da vacina de influenza pandêmica para apoiar o programa de vacinação no Brasil.

Art. 19. A atualização da cepa e autorização de uso da vacina influenza pré-pandêmica poderá ser aprovada condicionalmente, mediante Termo de Compromisso, para complementação posterior de dados e provas, a critério da Anvisa.

§ 1º A empresa deverá fornecer um cronograma de execução para os dados adicionais a serem gerados para a vacina influenza pandêmica, acompanhado das análises de risco pertinentes.

§ 2º A aprovação condicional será revogada se a relação benefício-risco se mostrar desfavorável ao longo da avaliação dos dados da vacina pandêmica.

Art. 20. A solicitação de atualização da cepa e autorização de uso da vacina influenza pandêmica deverá ser embasada por dados obtidos de uma vacina influenza pré-pandêmica já registrada, no que se refere à quantidade de antígeno, excipientes, adjuvantes da formulação e processo produtivo.

Art. 21. A empresa detentora do registro da vacina influenza pré-pandêmica deverá protocolar a solicitação de atualização da cepa e autorização de uso, com código de assunto específico, junto ao processo de registro da vacina influenza pré-pandêmica, contendo os seguintes documentos e informações:

I - Declaração da emergência em saúde pública pela Organização Mundial de Saúde ou pelo Ministério da Saúde;

II - Manifestação do Ministério da Saúde indicando a necessidade da vacina influenza pandêmica para apoiar o programa de vacinação no Brasil;

III - Identificação da cepa que deu origem à pandemia;

IV - Modelos de bula e rotulagem atualizados com as informações relacionadas à cepa pandêmica;

V - Informações sobre o estabelecimento dos lotes semente da vacina influenza pandêmica (caracterização, histórico do lote semente, número de passagens);

VI - Informações sobre o controle de qualidade, incluindo informações sobre os testes realizados no lote semente, caso a cepa da vacina de influenza pré-pandêmica tenha sido desenvolvida internamente pelo fabricante;

VII - Avaliação do substrato celular em relação a agentes adventícios relevantes, como os contaminantes que possuem origem nas células de cultivo e aqueles que podem ser inseridos no produto por meio de reagentes utilizados durante o estabelecimento dos bancos celulares;

VIII - Informações sobre o rendimento do antígeno HA na etapa de colheita;

IX - Validação de etapas críticas do processo que demonstraram ser cepa-específicas;

X - Estudos de caracterização da substância ativa, contendo minimamente a comparabilidade de atributos críticos de qualidade, acompanhados de discussão sobre segurança e imunogenicidade, caso qualquer diferença seja detectada;

XI - Informações sobre a qualidade dos adjuvantes e seu desenvolvimento, se diferente do utilizado na vacina influenza pré-pandêmica;

XII - Dados de estabilidade da substância ativa e do produto terminado disponíveis para a vacina influenza pandêmica;

XIII - Dados clínicos referentes à imunogenicidade e segurança da vacina influenza com a cepa pandêmica, Estudos observacionais para avaliação adicional de segurança e imunogenicidade. A empresa solicitante da aprovação da vacina influenza pandêmica deve discutir e acordar com a Anvisa os planos para a vigilância de segurança aprimorada a ser realizada durante o período pandêmico.

XIV - Plano de Gerenciamento de Riscos para acompanhamento da vacina pandêmica.

§ 1º. A empresa deverá complementar as informações de qualidade, não clínicas e clínicas, conforme disposto nos Art. 7º ao Art. 16, ao longo do desenvolvimento da vacina pandêmica.

§ 2º. Os requisitos listados no caput são as informações mínimas, consideradas essenciais para a atualização da cepa da vacina influenza pré-pandêmica para a vacina influenza pandêmica.

§ 3º. O desenho e condução do estudo de efetividade da vacina pandêmica devem ser acordados com a Anvisa durante a análise e antes da aprovação da solicitação de atualização para a vacina pandêmica.

Art. 22. Os três primeiros lotes de produto a granel derivados de um novo banco semente devem ser testados para a presença e tipo de antígeno neuroaminidase (NA).

Parágrafo único. Quando a informação ainda indisponível se referir a materiais que possuam um potencial risco para a segurança, uma avaliação de risco deverá ser apresentada, considerando a estratégia de controle aplicada e as características do processo produtivo.

Art. 23. O prazo de validade da vacina influenza pandêmica pode ser embasado pelos dados de longa duração e acelerado, utilizando informações da vacina influenza pré-pandêmica.

§ 1º. O estudo de estabilidade com a vacina influenza pandêmica deve ser concluído e os dados confirmando o seu prazo de validade devem ser encaminhados à Anvisa quando da sua conclusão ou nos intervalos acordados com a Agência.

§ 2º Resultados fora da especificação ou tendências significativas em qualquer atributo de qualidade da vacina influenza pandêmica devem ser reportados à Anvisa.

Art. 24. Após a aprovação da atualização da cepa e autorização para uso da vacina influenza pandêmica, a empresa pode iniciar a distribuição e comercialização da vacina para fornecimento das doses ao Ministério da Saúde, ficando esta formulação então identificada como vacina influenza pandêmica.

Art. 25. A vacina pandêmica será destinada exclusivamente para uso em programa de saúde pública do Ministério da Saúde.

Art. 26. A Anvisa poderá, a qualquer momento, solicitar estudos específicos, dados e informações adicionais que julgar necessários para comprovação de que o benefício do uso da vacina pandêmica se mantém favorável em relação aos riscos.

Art. 27. O fabricante deve possuir certificação de boas práticas de fabricação emitido pela Anvisa para produzir a vacina pandêmica.

CAPÍTULO VI DO MONITORAMENTO

Art. 28. A vacina influenza pandêmica registrada nos termos desta Resolução, possui as mesmas obrigações quanto ao cumprimento das determinações previstas na Resolução de Diretoria Colegiada - RDC nº 406, de 22 de julho de 2020.

§ 1º Os eventos adversos graves relacionados à vacina pandêmica registrada nos termos desta Resolução, devem ser comunicados à Anvisa pelo detentor do registro em até 72 (setenta e duas) horas contadas de seu conhecimento, por meio do sistema eletrônico de Notificação disponibilizado pela Anvisa.

Art. 29. Informações adicionais devem ser coletadas de estudos observacionais que possam ser conduzidos para expandir o banco de dados de segurança e imunogenicidade.

Art. 30. Recomenda-se a coleta de dados adicionais em populações que foram estudadas em menor grau nos ensaios clínicos anteriores ao registro da vacina influenza pré-pandêmica.

Art. 31. Devem ser conduzidos estudos de efetividade do uso da vacina no Brasil, com avaliação da população incluída na indicação terapêutica.

CAPÍTULO VII DAS DISPOSIÇÕES FINAIS E TRANSITÓRIAS

Art. 32. Os lotes das vacinas influenza pandêmicas, após a autorização de uso com atualização da cepa pandêmica, só poderão ser liberados para uso na população após emissão do laudo de análise do lote, emitido pelo Instituto Nacional de Controle de Qualidade em Saúde (INCQS) mediante realização das avaliações previstas na Resolução de Diretoria Colegiada - RDC nº 73, de 21 de outubro de 2008.

Art. 33. O registro da vacina influenza pré-pandêmica será válido pelo período ordinário de um medicamento, de acordo com a RDC nº 317, de 22 de outubro 2019 e suas atualizações.

§ 1º A vacina influenza pré-pandêmica registrada não poderá ser comercializada, distribuída e usada antes da atualização da cepa e autorização de uso emitida pela Anvisa para a vacina influenza pandêmica.

§ 2º A atualização da cepa e autorização de uso concedida para vacina pandêmica poderá ser modificada, suspensa ou revogada pela Anvisa a qualquer tempo, de forma fundamentada, por razões técnicas e científicas ou com base nas informações provenientes do controle e do monitoramento da vacina.

Art. 34. As situações omissas, não previstas nesta normativa ou outras normativas vigentes serão deliberadas pela Diretoria Colegiada da Anvisa.

Art. 35. O descumprimento das disposições contidas nesta Resolução constitui infração sanitária, nos termos da Lei n. 6.437, de 20 de agosto de 1977, sem prejuízo das responsabilidades civil, administrativa e penal cabíveis.

Art. 36. Esta Resolução entra em vigor na data de sua publicação.

DIRETOR-PRESIDENTE