

Guia sobre os requisitos mínimos para submissão de solicitação de autorização temporária de uso emergencial, em caráter experimental, de vacinas Covid-19

Guia nº 42/2020 – versão 1



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

VIGENTE A PARTIR DE 02/12/2020

Início do período de contribuições: 07/12/2020

Fim do período de contribuições: até o fim da emergência de saúde pública relacionada ao COVID-19

Este Guia expressa o entendimento da Anvisa sobre as melhores práticas com relação a procedimentos, rotinas e métodos considerados adequados ao cumprimento de requisitos técnicos ou administrativos exigidos pelos marcos legislativo e regulatório da Agência.¹

Trata-se de instrumento regulatório não normativo, de caráter recomendatório e não vinculante, sendo, portanto, possível o uso de abordagens alternativas às proposições aqui dispostas, desde que compatíveis com os requisitos relacionados ao caso concreto. A inobservância ao conteúdo deste documento não caracteriza infração sanitária, nem constitui motivo para indeferimento de petições, desde que atendidos os requisitos exigidos pela legislação.

As recomendações contidas neste Guia produzem efeitos a partir da data de sua publicação no [Portal da Anvisa](#) ficam sujeitas ao recebimento de sugestões da sociedade por meio de formulário eletrônico, disponível em.

As contribuições² recebidas serão avaliadas e poderão subsidiar a revisão do Guia e a consequente publicação de uma nova versão do documento. Independentemente da decisão da área, será publicada análise geral das contribuições e racional que justifique a revisão ou não do Guia.

¹[Portaria nº 1.741, de 12 de dezembro de 2018](#), que dispõe sobre as diretrizes e os procedimentos para melhoria da qualidade regulatória na Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa).

²A fim de garantir maior transparência ao processo de elaboração dos instrumentos regulatórios editados pela Anvisa, esclarecemos que os nomes dos responsáveis pelas contribuições (pessoas físicas e jurídicas) são considerados informações públicas e serão disponibilizados de forma irrestrita nos relatórios e outros documentos gerados a partir dos resultados deste Guia. Já o e-mail e o CPF dos participantes, considerados informações sigilosas, terão seu acesso restrito aos agentes públicos legalmente autorizados e às pessoas a que se referem tais informações, conforme preconiza o artigo 31, §1º, inciso I da Lei nº 12.527, de 18 de novembro de 2011. Outras informações que venham a ser consideradas sigilosas pelos participantes poderão ser apensadas em campo específico no formulário eletrônico.

Copyright©2020. Agência Nacional de Vigilância Sanitária – Anvisa. A reprodução parcial ou total deste documento por qualquer meio é totalmente livre, desde que citada adequadamente a fonte. A reprodução para qualquer finalidade comercial está proibida.

SUMÁRIO

SUMÁRIO	3
1. ESCOPO	4
2. SUBMISSÃO.....	6
3. PÚBLICO ALVO	6
4. DOCUMENTOS A SEREM SUBMETIDOS	7
5. COMPROMISSO DA EMPRESA NO MONITORAMENTO.....	9
6. AUTORIZAÇÃO DE USO EMERGENCIAL.....	11
7. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	11

1. INTRODUÇÃO

Considerando as disposições contidas na Lei n.º 6.360, de 23 de setembro de 1976, e no Decreto n.º 8.077, de 14 de agosto de 2013, acerca do sistema de vigilância sanitária a que ficam sujeitos os medicamentos;

Considerando a finalidade institucional da ANVISA de promover a proteção da saúde da população, bem como suas atribuições legais, conforme estabelecido no art. 6º e nos incisos III, VII e IX do art. 7º da Lei n.º 9.782, de 26 de janeiro de 1999;

Considerando que em 31 de janeiro de 2020, seguindo recomendação do Comitê de Emergência, a OMS declarou Emergência de Saúde Pública de Importância Internacional (ESPII) para o 2019-nCoV;

Considerando que em 4 de fevereiro de 2020, foi publicada a Portaria nº 188, de 3 de fevereiro de 2020, que declarou Emergência em Saúde Pública de Importância Nacional (ESPIN), em decorrência de casos suspeitos da Infecção Humana pelo novo Coronavírus (SARS- CoV-2);

Considerando a necessidade de constante aperfeiçoamento das atividades de vigilância sanitária em função do contexto epidemiológico internacional, bem como o objetivo de dar celeridade à disponibilização de produtos que possam auxiliar na prevenção, tratamento, alívio dos efeitos individuais e coletivos da pandemia da Covid-19, a Anvisa resolve estabelecer o **Guia sobre os requisitos mínimos para submissão de solicitação de autorização temporária de uso emergencial, em caráter experimental, de vacinas Covid-19.**

A Anvisa, como órgão regulador do Estado brasileiro, mantém o compromisso de atuar em prol dos interesses da saúde pública. Assim, a Agência está comprometida com o estabelecimento de diretrizes sanitárias para apoiar os esforços no enfrentamento da pandemia causada pelo novo Coronavírus. Neste contexto, a Anvisa emite o presente guia com as orientações para fornecer às empresas desenvolvedoras de vacinas, os requisitos mínimos para a solicitação da autorização de uso de emergencial para vacinas contra a COVID-19.

As recomendações constantes no presente Guia versam sobre os dados e informações necessárias para apoiar a decisão da Anvisa para fins de emissão de uma autorização de uso emergencial e temporária para a vacina experimental para prevenir COVID-19, durante a vigência da emergência em saúde pública.

A pandemia decorrente do novo Coronavírus apresenta desafios extraordinários para a saúde e para todas as autoridades sanitárias do mundo. Atualmente, não há vacinas registrada pela Anvisa para prevenir a COVID-19. Hoje, existem quatro vacinas autorizadas pela Anvisa para desenvolvimento de ensaios clínicos fase 3 no país. As vacinas em estudo contra a COVID-19 usam diferentes tecnologias, incluindo vetor de adenovírus, vírus inativado, vacinas de RNA.

Neste contexto, este Guia tem o objetivo de permanecer em vigor, apenas, durante a emergência de saúde pública relacionada à COVID-19, declarada pelo Ministério da Saúde do Brasil, em 31 de janeiro de 2020.

Este Guia está sendo implementado imediatamente após a sua publicação, mas permanece sujeito a comentários de acordo com as boas práticas de orientação da Agência Nacional de Vigilância Sanitária.

Assim, esta orientação descreve as recomendações mínimas e atuais da Anvisa em relação aos dados e informações necessárias para apoiar a emissão de uma Autorização de Uso de Emergencial e Temporária no Brasil para uma vacina experimental para prevenir COVID-19.

Para tanto, o Guia fornece os requisitos mínimos sobre as informações que devem ser submetidos à Anvisa para fins de uma autorização emergencial e temporária de uso da vacina na condição experimental contra a COVID-19. Assim, para a solicitação a requerente deve apresentar dados de estudos não clínicos e clínicos, de qualidade, de boas práticas de fabricação e a estratégia de monitoramento, controle e as informações administrativas e regulamentares requeridas.

A avaliação da Anvisa para autorização temporária de uso emergencial será feita caso a caso, decidida pela Diretoria Colegiada. Para a decisão, a Anvisa considerará os dados apresentados, a população-alvo, as características do produto, os resultados dos estudos pré-clínicos e clínicos e a totalidade das evidências científicas disponíveis relevantes para o produto, ou seja, os resultados provisórios de um ou mais ensaios clínicos que atendam aos critérios de eficácia e segurança para o uso pretendido, devendo os benefícios da vacina superar seus riscos, de forma clara e convincente. Além disso, para a decisão da Anvisa, a empresa deve avaliar que as informações de fabricação e estabilidade são adequadas para garantir a qualidade da vacina. Não obstante, a Anvisa poderá exigir requisitos adicionais, considerando as características intrínsecas de cada vacina e a realidade nacional.

A empresa patrocinadora do ensaio clínico em execução no Brasil deve continuar a execução dos estudos e a coleta dos dados de forma controlada, devendo atuar para a apresentação de um pedido de registro sanitário na Anvisa.

A Anvisa não considera que a disponibilidade de uma vacina COVID-19 por meio da autorização para o uso emergencial e temporário, por si só, é fundamento e justificativa para interromper o acompanhamento em um ensaio clínico em andamento. Um pedido de autorização de uso emergencial para a Anvisa deve incluir estratégias que serão implementadas pela requerente de forma a garantir que os ensaios clínicos em andamento da vacina sejam capazes de avaliar a segurança e eficácia a longo prazo.

Importante também, que a empresa proceda uma a avaliação contínua de seus benefícios e riscos em manter o uso da vacina na condição de uma autorização temporária e emergencial, bem como tenha um plano adequado para a coleta de dados de segurança entre indivíduos vacinados sob a referida autorização.

A autorização de uso emergencial e temporária de uma vacina experimental contra a COVID-19 é restrita a um público alvo e pré-definido, ou seja, essa autorização não substitui o registro sanitário no Brasil.

A Anvisa esclarece que apenas o registro sanitário é o instrumento adequado e que permitirá a ampliação do uso da vacina no Brasil, conforme as diretrizes para a garantia da qualidade, eficácia e segurança para esses produtos. Entretanto, a modalidade de uso emergencial e temporário poderá trazer benefícios a determinados e controlados grupos, como medida adicional para o enfrentamento da pandemia do novo Coronavírus.

Por fim, este Guia possui recomendações específicas para as vacinas COVID-19, que são produtos biológicos complexos que se destinam a ser administrados em indivíduos, incluindo pessoas saudáveis, para prevenir doença, refletindo as características da vacina para o uso clínico antecipado.

2. ESCOPO

O objetivo deste Guia é orientar as empresas quanto aos critérios mínimos para submissão de solicitação de autorização temporária de uso emergencial, em caráter experimental, de vacinas Covid-19 para o enfrentamento da emergência de saúde pública de importância nacional decorrente do surto do novo coronavírus (SARS-CoV-2).

3. SUBMISSÃO

A submissão deve ser realizada pela empresa desenvolvedora da vacina Covid-19, a qual deve possuir autorização de Funcionamento de Empresa (AFE) emitida pela Anvisa com atividade de fabricar ou importar medicamento.

O pedido de autorização temporária para uso emergencial, em caráter experimental, deve ser submetido à Anvisa por meio de código de assunto específico, ao qual devem ser anexados os relatórios dos dados disponíveis sobre qualidade, segurança e eficácia da vacina, além de relatório conclusivo que demonstre ser favorável a relação benefício-risco para o uso emergencial da vacina, nos termos estabelecidos neste Guia e regulamentações vigentes.

Antes da submissão formal do pedido de autorização temporária, a requerente deverá agendar uma reunião de pré-submissão com a Anvisa, por meio da Gerência Geral de Medicamentos e Produtos Biológicos (GGMED).

A vacina deve possuir um Dossiê de Desenvolvimento Clínico de Medicamento (DDCM) anuído pela Anvisa e o ensaio clínico fase 3, pelo menos, em andamento e em condução no Brasil.

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

4. PÚBLICO ALVO

A requerente indicará o público alvo pretendido para a vacina a partir dos dados de segurança e eficácia disponíveis.

5. DOCUMENTOS A SEREM SUBMETIDOS

A requerente deve apresentar, minimamente, os seguintes dados para solicitação de autorização temporária de uso emergencial, em caráter experimental, de vacinas Covid-19:

I - Descrição da vacina e seu uso pretendido;

II - Histórico de interações prévias com a Anvisa;

III - Descrição do status de aprovação internacional da vacina;

IV - Justificativa para o uso emergencial da vacina considerando o contexto de saúde pública do país;

V - Avaliação de risco demonstrando que a relação benefício-risco do uso emergencial da vacina é favorável;

VI - Informações sobre qualidade e tecnologia farmacêutica, para substância ativa e produto terminado, incluindo pelo menos:

a) Histórico e qualificação de bancos de células, histórico e qualificação de bancos de vírus e identificação de todos os materiais derivados de animais usados para cultura de células e vírus;

b) Avaliação de plano de mitigação referente a potenciais agentes adventícios;

c) Caracterização da substância ativa;

d) Descrição do processo de fabricação identificando parâmetros críticos de processo, atributos críticos de qualidade e testes dos controles em processo;

e) Histórico de desenvolvimento e alterações introduzidas nos lotes de Fase 1, 2, 3 e lotes a serem utilizados durante o uso emergencial, incluindo comparabilidade analítica. Dados de liberação e de caracterização suplementares para avaliar o impacto das alterações nos atributos de qualidade devem ser fornecidos;

f) Lista tabular de todos os estudos clínicos e números de lotes de vacina usados em cada estudo, incluindo genealogia da substância ativa, processos de fabricação e local de fabricação, bem como os Certificados de Análise (CoAs) para todos os lotes usados em estudos clínicos;

g) Qualificação/validação para todos os testes de liberação de controle de qualidade, incluindo os testes de pureza, identidade e potência da vacina, demonstrando que os mesmos são adequados para a finalidade pretendida;

h) Plano de estabilidade incluindo testes indicativos de estabilidade e segurança, dados de estabilidade disponíveis de todos os lotes de desenvolvimento, clínicos e de uso emergencial. Dados para apoiar a estabilidade de curto prazo, refletindo as condições de armazenamento durante o transporte e distribuição às salas de vacina e cobrindo o tempo desde a preparação da dose até a administração esperada;

- i) Especificações de qualidade acompanhadas de justificativa quanto a sua adequabilidade;
 - j) Descrição dos processos de esterilização e filtração estéril, bem como estudos de validação; e
 - k) Dados de suporte da consistência da qualidade da vacina entre locais de fabricação, em caso de mais de um local de fabricação da substância ativa e/ou do produto terminado.
- VII - Relatório de estudos pré-clínicos de segurança e imunogenicidade;
- VIII - Relatório de imunogenicidade (dados clínicos);
- IX - Resultados da análise interina de desfecho primário do estudo clínico de fase 3 demonstrando, pelo menos, 50 % de eficácia, e o critério de sucesso estatístico deve ser que o limite inferior do intervalo de confiança (ajustado para alfa apropriado) seja maior que 30%, ou em caso de parâmetros alternativos, que estes tenham sido pré-aprovados pela Anvisa;
- X - Relatórios de validação dos ensaios bioanalíticos utilizados para avaliar os desfechos do estudo clínico de fase 3;
- XI - Dados de segurança acumulados dos estudos de fase 1 e 2, com foco nos eventos adversos graves, eventos adversos de interesse especial e casos graves de Covid-19, e o plano de monitoramento para detecção de eventos adversos tardios, justificando o período proposto;
- XII - Dados de segurança dos estudos de fase 3 referentes a um seguimento mediano de, pelo menos, dois meses após a última imunização e estabelecimento de um perfil de segurança preliminar para eventos adversos graves e de interesse especial e para exacerbação da doença respiratória;
- XIII - Dados de eficácia e de segurança de análises de subgrupos por status de infecção prévia e por faixas etárias;
- XIV - Lista contendo todos os locais onde a vacina está ou será fabricada, e as seguintes documentações relacionadas às Boas Práticas de Fabricação (BPF) do(s) local(is) de fabricação:
- a) Arquivo Mestre de Planta (AMP) ou Site Master File (SMP);
 - b) Relatório de inspeção emitido por autoridade participante do PIC/S;
 - c) Validação de processo;
 - d) Gerenciamento de risco com relação à contaminação cruzada decorrente da inclusão do produto na linha.
- XV - Informação sobre prazo de validade e cuidados de conservação da vacina e capacidade da requerente em manter tais condições até o seu uso;
- XVI - Informações sobre a quantidade de produto acabado disponível e cronograma de disponibilização ao país;

XVII - Texto de bula e rotulagem, podendo ser utilizada como referência a Resolução de Diretoria Colegiada - RDC nº 400, de 21 de julho de 2020;

XVIII - Plano de gerenciamento de riscos, para identificação de problemas decorrentes do uso da vacina e descrição de medidas a serem adotadas; e

XIX - Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) a ser assinado pelo paciente, o qual deve estar preenchido com os dados específicos da vacina que se pretende autorizar.

A Anvisa poderá, a qualquer momento, solicitar dados e informações adicionais que julgar necessários para comprovação de que o benefício do uso emergencial da vacina é favorável em relação aos riscos.

A empresa deverá informar quais são os documentos faltantes considerando a legislação específica para registro de vacinas no Brasil. O impacto da ausência de tais documentos deverá ser discutido no Relatório de Avaliação de Benefício-Risco da vacina. A periodicidade para o envio deste relatório será de 3 meses após a concessão da autorização temporária para uso emergencial, em caráter experimental, de vacinas Covid-19, de acordo com as diretrizes estabelecidas no parágrafo único do Art. 18 da Instrução Normativa - IN nº 63/2020.

Para o caso de vacinas registradas ou aprovadas para uso emergencial em outros países, deve ser apresentado relatório técnico de avaliação emitido pelas respectivas autoridades reguladoras, quando disponível.

Na rotulagem externa das vacinas deverá constar a expressão: " Uso Emergencial".

Para comprovação das Boas Práticas de Fabricação, os estabelecimentos envolvidos na fabricação da vacina devem atender aos requisitos de certificação da Resolução da Diretoria Colegiada-RDC nº 346, de 12 de março de 2020, que define os critérios e os procedimentos extraordinários e temporários para a certificação de boas práticas de fabricação para fins de registro e alterações pós-registro de insumo farmacêutico ativo, medicamento e produtos para saúde em virtude da emergência de saúde pública internacional do novo Coronavírus.

6. COMPROMISSO DA EMPRESA NO MONITORAMENTO

A requerente deverá:

I - Verificar prazos de validade e estabelecer mecanismos para garantir condições gerais e manutenção da qualidade das vacinas.

II - Prestar orientações aos serviços de saúde e pacientes sobre uso e cuidados de conservação da vacina, bem como sobre como notificar queixas técnicas e eventos adversos a elas relacionados;

III - Criar mecanismos para a realização do monitoramento pós-distribuição e pós-uso da vacina pelos serviços de saúde e para que os casos de queixas técnicas e eventos adversos identificados sejam informados à Anvisa, por meio dos sistemas de informação adotados; e

IV - Responsabilizar-se pelo recolhimento da vacina quando determinado pela Anvisa.

As empresas solicitantes da autorização de uso emergencial, em caráter experimental, deverão garantir que os profissionais de saúde que administram a vacina aprovada para uso emergencial sejam informados sobre os seguintes aspectos:

I - Que a Anvisa autorizou o uso emergencial do produto (incluindo o nome da vacina e uma explicação sobre o uso pretendido); e

II - Dos benefícios e riscos significativos e conhecidos e potenciais do uso emergencial da vacina, e até que ponto esses benefícios e riscos são desconhecidos.

As empresas solicitantes da autorização temporária de uso emergencial, em caráter experimental, deverão garantir que os pacientes sejam informados sobre os seguintes aspectos:

I - Que a Anvisa autorizou o uso emergencial da vacina;

II - Dos benefícios e riscos significativos e conhecidos e potenciais associados ao uso emergencial da vacina e até que ponto esses benefícios e riscos são desconhecidos;

III - Que eles têm a opção de aceitar ou recusar a vacina aprovada para uso emergencial; e

IV - De quaisquer alternativas disponíveis para a vacina e dos riscos e benefícios dessas alternativas.

O paciente ou, na sua impossibilidade, o seu representante legal, deve assinar Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE), o qual deve estar complementado com os dados específicos da vacina objeto de autorização de uso emergencial.

A empresa requerente da autorização de uso emergencial, em caráter temporário, para vacinas Covid-19 destinadas ao uso durante a emergência de saúde pública de importância nacional, possui as mesmas obrigações sanitárias legais que os Detentores de Registro de Medicamentos quanto às ações de farmacovigilância definidas na RDC nº 406, de 22 de julho de 2020.

As comunicações de eventos adversos graves, relacionados às vacinas objeto desta Resolução, devem ser realizadas à ANVISA em até 24 horas.

A notificação de eventos adversos deverá ser feita no sistema e-SUS Notifica. Na impossibilidade de acesso ao sistema, os notificadores deverão utilizar o VigiMed (<https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/fiscalizacao-e-monitoramento/notificacoes/vigimed>) para realizar suas notificações (Instituições cadastradas deverão utilizar seu login e senha e as não cadastradas deverão utilizar o e-reporting - <https://primaryreporting.who-umc.org/Reporting/Reporter?OrganizationID=BR>).

A notificação de queixas técnicas deve ser realizada no Sistema de Notificações em Vigilância Sanitária, disponível em versão eletrônica no endereço: <http://www.anvisa.gov.br/hotsite/notivisa/index.htm>.

7. AUTORIZAÇÃO DE USO EMERGENCIAL

Os lotes das vacinas autorizadas para uso emergencial, em caráter experimental, só poderão ser liberados para uso 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.

A qualquer tempo, a autorização temporária para uso emergencial poderá ser modificada, suspensa ou revogada pela Anvisa, por razões técnicas e científicas que alterem a relação risco/benefício ou com base nas informações provenientes do controle e do monitoramento das vacinas autorizadas para uso emergencial.

As condições de aprovação de cada autorização de uso emergencial, de caráter temporário, serão divulgadas em sítio eletrônico próprio.

8. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA), RESOLUÇÃO DE DIRETORIA COLEGIADA - RDC nº 73, DE 21 DE OUTUBRO DE 2008 - Dispõe sobre o Regulamento Técnico para procedimento de liberação de lotes de vacinas e soros hiperimunes heterólogos para consumo no Brasil e também para exportação.

Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA), RESOLUÇÃO DE DIRETORIA COLEGIADA - RDC nº 406, de 22 de julho de 2020 - Dispõe sobre as Boas Práticas de Farmacovigilância para Detentores de Registro de Medicamento de uso humano, e dá outras providências.

Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA), RESOLUÇÃO DE DIRETORIA COLEGIADA - RDC nº 346, de 12 de março de 2020, que define os critérios e os procedimentos extraordinários e temporários para a certificação de boas práticas de fabricação para fins de registro e alterações pós-registro de insumo farmacêutico ativo, medicamento e produtos para saúde em virtude da emergência de saúde pública internacional do novo Coronavírus.

Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA), RESOLUÇÃO DE DIRETORIA COLEGIADA - RDC nº 406, de 22 de julho de 2020 - Dispõe sobre as Boas Práticas de Farmacovigilância para Detentores de Registro de Medicamento de uso humano, e dá outras providências.

Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA), Instrução Normativa - IN nº 63/2020, que Dispõe sobre o Relatório Periódico de Avaliação Benefício-Risco (RPBR) a ser submetido à Anvisa por Detentores de Registro de Medicamento de uso humano.

Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA), RESOLUÇÃO DE DIRETORIA COLEGIADA - RDC nº 400, de 21 de julho de 2020 - Define os critérios e os procedimentos extraordinários e temporários para a aplicação de excepcionalidades a requisitos específicos de rotulagem e bulas de medicamentos, em virtude da emergência de saúde pública internacional decorrente do novo Coronavírus.

World Health Organization. WHO CONSIDERATIONS FOR EVALUATION OF COVID19 VACCINES - Points to consider for manufacturers of COVID19 vaccines. 2020.

World Health Organization. Emergency Use Assessment and Listing Procedure (EUAL) for candidate vaccines for use in the context of a public health emergency. 2015.

Food and Drug Administration. Emergency Use Authorization of Medical Products and Related Authorities Guidance for Industry and Other Stakeholders. 2017.