

Harmonização global dos requisitos de testes de vacinas

Roteiro para a eliminação do
ATT, TABST e LABST



**HUMANE SOCIETY
INTERNATIONAL**

Prefácio

A Humane Society International e suas afiliadas são uma das principais instituições de proteção animal, com escritórios ou programas em mais de 50 países, representando milhões de apoiadores em todo o mundo. Dentre as atividades da HSI está o trabalho em cooperação com entidades científicas, governamentais, corporativas e outras partes interessadas para efetuar mudanças nas políticas científicas regulatórias em relação à substituição de testes obsoletos em animais por abordagens do século XXI mais eficientes, preditivas e éticas.

A HSI, juntamente com líderes nos setores corporativo e filantrópico, estabeleceu a AFSA (Animal Free Safety Assessment Collaboration) visando liderar uma mudança global e intersetorial em direção à abordagens modernas e relevantes para a avaliação da segurança com o propósito de melhor proteger as pessoas, o planeta e acelerar a substituição de testes em animais. Dentro da AFSA Collaboration, um fluxo de trabalho de vacinas opera com o apoio da Bill & Melinda Gates Foundation, da Lush Cosmetics e de outras partes interessadas, para promover o alinhamento global dos regulamentos de vacinas, com o objetivo de eliminar total, ou parcialmente, métodos obsoletos baseados em animais, começando pela revogação ou hipóteses de dispensa para realização do Teste de Toxicidade Inespecífica, Teste de Segurança de Lote em Espécie-Alvo (também conhecido como teste de inocuidade, e variantes semelhantes).



**HUMANE SOCIETY
INTERNATIONAL**

hsi.org



afsacollaboration.org

Humane Society International
1255 23rd St NW, Suite 450, Washington, DC 20037

© Humane Society International 2020

Lista de siglas e abreviações

AFSA	Animal Free Safety Assessment Collaboration (Colaboração para a avaliação de segurança sem o uso de animais)	IBR	Vacina de rinotraqueíte bovina infecciosa
ATT	Abnormal Toxicity Test (Teste de toxicidade inespecífica)	ICH	International Conference on Harmonization (Conferência internacional sobre harmonização)
AU-PANVAC	Pan African Veterinary Vaccine Center of the African Union (Centro Pan-Africano de Vacinação Veterinária da União Africana)	LABST	Laboratory Animal Batch Safety Test (Teste de segurança de lote em animais de laboratório)
AVAREF	African Vaccine Regulatory Forum (Fórum Africano de Regulação de Vacinas)	LAL	Limulus Amebocyte Lysate (Lisado de amebócitos do limulus)
BET	Bacterial Endotoxin Test (Teste de endotoxina bacteriana)	MAT	Monocyte Activation Test (Teste de ativação de monócitos)
BVD	Bovine Viral Diarrhea Virus (Vírus de diarreia viral bovina)	NRA	National Regulatory Authority (Autoridade reguladora nacional)
CFR	United States Code of Federal Regulation (Código de regulamentação federal dos Estados Unidos)	OIE	World Organization for Animal Health (Organização Internacional de Saúde Animal)
DCVMN	Developing Countries Vaccine Manufacturers Network (Rede de produtores de vacinas dos países em desenvolvimento)	OMCLs	Official Medicines Control Laboratories (Laboratórios oficiais de controle de medicamentos)
ECBS	Expert Committee on Biological Standardization (OMS) (Comitê de peritos em normalização biológica da OMS)	PEI	Paul-Ehrlich-Institute, OMCL, Alemanha (Instituto Paul-Ehrlich)
EDQM	European Directorate for the Quality of Medicines (Direção europeia de qualidade dos medicamentos e dos Cuidados de Saúde)	Ph. Eur.	European Pharmacopoeia (Farmacopeia europeia)
EFPIA	European Federation of Pharmaceutical Industries and Associations (Federação europeia das associações e indústrias farmacêuticas)	QA	Quality Assurance (Garantia da qualidade)
EPAA	European Partnership for Alternative Approaches to Animal Testing (Parceria europeia para abordagens alternativas aos testes em animais)	QC	Quality Control (Controle de qualidade)
FDA	Food and Drug Administration, ¹ USA (Vigilância sanitária dos EUA)	TABST	Target Animal Batch Safety Test (Teste de segurança de lote em espécie-alvo)
GMP	Good Manufacturing Practice (Boas práticas de fabricação)	TRS	Technical Report Series (OMS) (Série de relatórios técnicos)
GST	General Safety Test (Teste de segurança geral)	USDA	United States Department of Agriculture (Departamento de agricultura dos Estados Unidos)
HSI	Humane Society International (Humane Society International)	VICH	International Cooperation on Harmonization of Technical Requirements for Registration of Veterinary Medicinal Products (Cooperação internacional de harmonização dos requisitos técnicos para o registro de medicamentos veterinários)
		WHO	World Health Organization (Organização Mundial da Saúde)

¹ FDA é a sigla de Food and Drug Administration, que significa Administração de Alimentos e Medicamentos (em português). FDA é um órgão do governo dos Estados Unidos, criado em 1862, com a função de controlar esses produtos, através de diversos testes e pesquisas.

Introdução

Este relatório técnico descreve as etapas que podem facilitar a revogação ou a dispensa do Teste de Toxicidade Inespecífica (ATT),² Teste de Segurança de Lote em Espécie-Alvo (TABST) e Teste de Segurança de Lote em Animais de Laboratório (LABST)³ dos regulamentos globais e farmacopeias para testes de liberação de lotes de vacinas humanas e veterinárias.

Com base no trabalho realizado até agora neste campo, o documento também visa ajudar a promover um ambiente regulatório mais harmonizado que reconheça e incentive os métodos que não dependam de modelos animais, expondo a fragilidade desses métodos e os motivos que justificam as mudanças propostas.

O cenário contemporâneo da produção de vacinas traz uma série de instrumentos que juntos podem assegurar a qualidade de vacinas sem a necessidade de realização de testes de segurança que são inespecíficos e obsoletos.

O relatório também descreve a estratégia adotada para avançar com a mudança regulatória mundial e foi revisado e aprovado por especialistas e representantes da Argentina, Brasil, China, Europa, Índia, Rússia, África do Sul e Estados Unidos (EUA), que participaram de um simpósio em março de 2019 organizado pela Humane Society International com o patrocínio da Lush.

O trabalho realizado neste workshop foi publicado na revista *Biologicals*.⁴

² Em algumas regiões ou estruturas regulatórias, o teste também é chamado de Teste Geral de Segurança ou Teste de Inocuidade.

³ LABST e TABST são identificados nas normativas brasileiras como teste de inocuidade.

⁴ Viviani et al. 2019, *Biologicals*.



Motivação e abordagem

Por mais de 50 anos, o ATT, TABST e LABST estiveram listados em regulamentos em várias partes do mundo como condição para a liberação de vacinas humanas e veterinárias e outros produtos biológicos. No entanto, desde 1995, uma série de artigos destacou os limites inerentes a esses testes, incluindo a falta de especificidade e as dificuldades relacionadas à reprodutibilidade, colocando em dúvida a validade científica e o valor regulatório.⁵

Ao mesmo tempo, a produção de vacinas fez progressos significativos por meio da introdução de controles rigorosos sobre os materiais de partida e do desenvolvimento de Boas Práticas de Fabricação (BPF), Garantia e Controle de Qualidade (QA/QC) e sistemas de farmacovigilância. Juntos, esses avanços contribuíram para a criação de um ambiente no qual esses testes de segurança podem ser considerados obsoletos.

As discussões com várias partes interessadas que surgiram durante um workshop em 2015 sobre harmonização de 3Rs em produtos biológicos, organizado pela Parceria Europeia para Abordagens Alternativas aos Testes em Animais

(EPAA), destacaram ainda mais a oportunidade de mudança no sentido de permitir que haja uma dispensa ou revogação total desses testes por alguns órgãos reguladores e organizações internacionais de normas.

No entanto, vários fatores ainda impedem uma alteração completa no sentido de realizar estas mudanças normativas, incluindo:

- Falta de coordenação global;
- Falta de harmonização regulatória (que pode levar a um novo teste local, geralmente com métodos preferidos localmente ligeiramente diferentes);
- Falta de familiaridade com novas abordagens ou tecnologias em algumas regiões;
- Comunicação inadequada entre fabricantes e reguladores; e
- Um sistema desequilibrado de incentivos/proteções contra riscos para os fabricantes.

A mitigação de alguns desses fatores representa um passo fundamental para a eliminação total, ou parcial, da realização desses testes em nível global, um resultado que pouparia a vida de incontáveis milhares de animais a cada ano, garantindo

disponibilidade mais rápida e potencialmente mais confiável de vacinas em todo o mundo.

O simpósio da HSI de março de 2019, que reflete esta perspectiva, resultou em um consenso em torno de uma proposta de abordagem para facilitar maior pragmatismo e inclusão na busca por este resultado.

1. Pragmatismo, porque as bases para a eliminação dos testes ATT, TABST e LABST são claras e convincentes; portanto, a questão passa a ser a de reforçar essas conclusões, tomar decisões sobre os próximos passos e encarregar-se de outras ações para garantir a eliminação desses testes.
2. Inclusão, porque, para garantir a eliminação desses testes em países que não sejam a Europa e os EUA, as partes interessadas desses países precisam estar envolvidas para que suas perspectivas, experiências e preocupações relacionadas à segurança possam surgir abertamente e serem abordadas de maneira construtiva.

O roteiro que apresentamos neste documento foi acordado durante esse simpósio.

⁵ Duchow et al, 1995; Kramer, et al. 1996; Schwanig et al., 1997; AGAATI, 2002; Garbe et al., 2014

Situação do ATT

O processo de revogação das exigências do ATT da Farmacopeia Europeia (Ph. Eur.) começou com a decisão de eliminar seu uso obrigatório para testes de liberação de lote de vacinas humanas e veterinárias, e foi removido pela primeira vez em 1997. No entanto, a referência ao teste permaneceu em algumas monografias na “seção de produção” até 2017, quando a Direção Europeia de Qualidade dos Medicamentos e dos Cuidados de Saúde (EDQM) tomou medidas para garantir sua exclusão completa, com todas as referências ao teste removidas a partir de 2019.

Nos EUA, as regulamentações que descrevem o Teste de Segurança Geral (GST) equivalente ao ATT foram revogadas em 2015, quando a Vigilância Sanitária (FDA – Food and Drug Administration) estipulou formalmente que os “requisitos de GST não são mais necessários ou adequados para ajudar a garantir a segurança, pureza e potência de produtos biológicos licenciados.”⁶ Para produtos licenciados, se o requisito de executar o GST fizer parte da licença biológica, o fabricante que deseja solicitar a dispensa do GST deve enviar um complemento ao contrato de licença relatando a alteração sob o 21 CFR 610.12, e a FDA precisaria aprová-lo.

Em novembro de 2018, o Comitê de Especialistas em Normalização Biológica (ECBS) da Organização Mundial da Saúde (OMS)⁷ tomou a decisão histórica de retirar “a inclusão do teste de inocuidade em todas as futuras Recomendações, Diretrizes e manuais da OMS para produtos biológicos publicados na Série de Relatórios Técnicos (TRS), e que seja feita uma indicação clara em seu relatório de que a inclusão deste teste em documentos TRS da OMS publicados anteriormente seja desconsiderada.”⁸

Apesar desse momento promissor, o ATT continua a ser um requisito de rotina em vários mercados importantes, incluindo China, Japão, México, Rússia. Noutros, p. ex., Índia, está sendo avaliada a possibilidade de dispensa após a aprovação de uma autoridade reguladora nacional. E no Brasil, desde 2019, a Farmacopeia Brasileira não exige mais o ATT para as monografias específicas de vacinas.

⁶ <https://www.federalregister.gov/documents/2015/07/02/2015-16366/revocation-of-general-safety-test-regulations-that-are-duplicative-of-requirements-in-biologics>

⁷ https://www.who.int/biologicals/expert_committee/POST_ECBS_2018_Polio_Web_9_Nov_2018.pdf?ua=1

⁸ Main outcomes of the meeting of the WHO Expert Committee on Biological Standardization held from 29 October to 2 November 2018: http://www.who.int/biologicals/expert_committee/ECBS_Executive_Summary_final_20_NOV_2018_IK.pdf



Situação do TABST e LABST

Duas diretrizes da Cooperação Internacional para a Harmonização de Requisitos Técnicos para Registro de Medicamentos Veterinários (VICH)⁹ foram finalizadas recentemente, e estão vigentes desde maio de 2018:

1. GL50 revisado: *Harmonização de critérios para dispensar testes de segurança de lote em espécie-alvo para vacinas inativadas para uso veterinário;*
2. Novo GL55: *Harmonização de critérios para dispensar testes de segurança de lote em espécie-alvo para vacinas vivas para uso veterinário;*

Em 2012, o TABST foi excluído das monografias da farmacopeia europeia para todas, exceto três vacinas veterinárias: Vacina de actinobacilose porcina, vacina por rinite atrófica progressiva porcina e vacina contra tétano para uso veterinário. Nesses três casos, ele foi renomeado para: “teste de toxicidade residual”.

Em 2017, o Departamento de Agricultura dos EUA (USDA) atualizou seu Memorando de Ciência Veterinária nº 800.116 para implementar o GL50 e 55 da VICH, afirmando que a agência “considerará conceder uma isenção para testes de segurança realizados em animais para produtos específicos por meio do histórico documentado de resultados de segurança aceitáveis e processos de fabricação controlados que garantirão consistência e esterilidade de lote a lote”.

O Japão implementou o GL50 e 55 da VICH, e as autoridades estão receptivas a conceder isenções de acordo com as diretrizes da VICH.

Desde 2018, a Organização Mundial de Saúde Animal (OIE) se refere às Diretrizes 50 e 55 da VICH sobre a revogação do teste em dois capítulos de seu Manual Terrestre: “Muitas autoridades reguladoras não exigem testes de segurança para a liberação de cada lote ou série em que o sistema de lote de sementes é usado. Outras autoridades reguladoras podem permitir a dispensa dos testes de segurança de lote em espécie-alvo de acordo com o GL50 e 55 da VICH”.¹⁰

Muitos países ainda exigem o LABST para vacinas veterinárias. A VICH elaborou o GL59 sobre *Harmonização de critérios para dispensar testes de segurança de lote em animais de laboratório para vacinas para uso veterinário*,¹¹ comparáveis aos do TABST, o que permitiria dispensas. Como no TABST, a análise retrospectiva dos dados do LABST¹² revelou que o teste não tem relevância e é incapaz de detectar lotes problemáticos. Na Europa, o LABST foi removido das monografias da farmacopeia europeia para vacinas veterinárias em 1997.¹³

⁹<https://www.vichsec.org/en/guidelines/biologicals/bio-safety/target-animal-batch-safety.html>

¹⁰ OIE Manual of Diagnostics Tests and Vaccines for Terrestrial Animals 2018 – Chapter 3.7.2. Minimum requirements for the production and quality control of vaccines: http://www.oie.int/fileadmin/Home/eng/Health_standards/tahm/3.7.02_MANU_SITES_VACCINE_PROD_CONTROL.pdf

¹¹ <https://www.vichsec.org/en/activities/concept-papers/active-draft-guidelines.html>

¹² Duchow et al (1996). Abnormal Toxicity: A Study in the Relevance of the Requirement V.2.1.5 of the German Pharmacopoeia for Vaccines, Immunoserum and Immunoglobulins. German Ministry of Research and Technology. Project No. 0310624, Final Report. Langen, Germany: Paul-Ehrlich-Institut

¹³ Schwanig M, Nagel M, Duchow K and Krämer B (1997). Elimination of abnormal toxicity test for sera and certain vaccines in the Ph. Eur. *Vaccine* 15(10): 1047-1048.

Estratégia

Conforme alinhado durante o simpósio da HSI de 2019, a estratégia se baseia na busca pelo aumento do envolvimento das partes interessadas e do compartilhamento de informações para criar um diálogo internacional cada vez maior, onde todas as preocupações e dúvidas possam ser observadas, discutidas e superadas.

As atividades da HSI estão respaldadas nas recomendações de trabalhos anteriores da EPAA e da EFPIA, expandindo o envolvimento de outras instituições relevantes e partes interessadas em todo o mundo.

Para esse fim, os principais componentes da estratégia consistem em:

1. Fornecer aos interessados e envolvidos:

- as mensagens principais para uso e divulgação;
- as publicações principais e acesso a estudos de caso e especialistas renomados.

2. Definir planos de ação específicos de cada país e das partes interessadas, incluindo:

- Análise do estado atual do ambiente regulatório, requisitos e atividades em países específicos;
- Identificação das partes interessadas relevantes e seus papéis;
- Promover oportunidades de discussão sobre os testes, criando o clima adequado para informar e ajudar os tomadores de decisão a adotarem a mudança.

As atividades de acompanhamento serão adaptadas por meio de estratégias e planos de ação direcionados a cada um dos países representados no simpósio de março de 2019. Atividades adicionais de divulgação serão executadas para envolver outras partes interessadas importantes na Ásia, África, América Central e América do Sul.

A implementação das estratégias específicas de cada país receberá apoio da HSI, que assumirá a responsabilidade de criar oportunidades de discussão, facilitação de diálogo e busca por entendimento e acordo mútuo entre as partes interessadas.

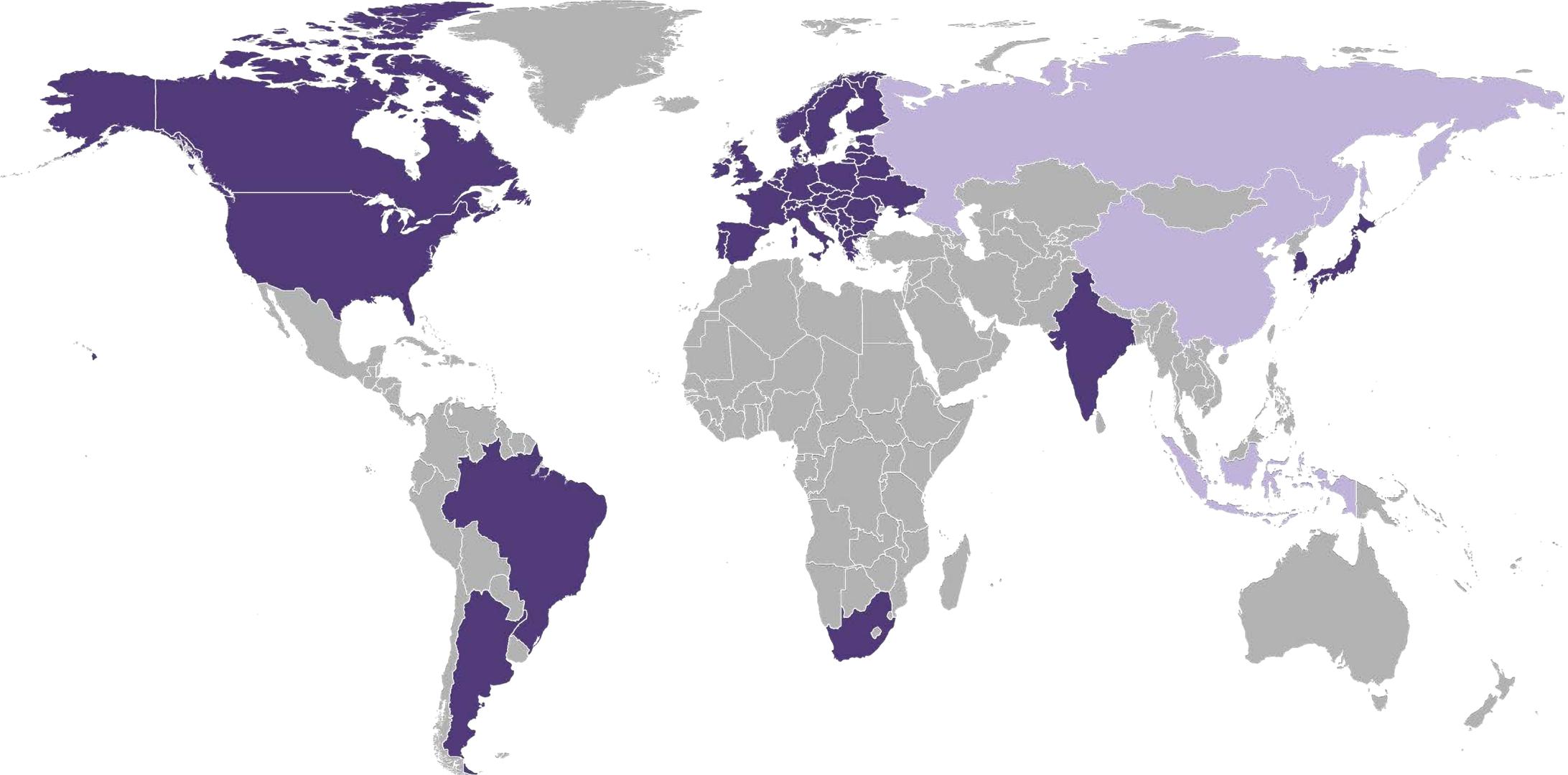




Países onde a HSI tem conexões e participações ativa.



Países onde a HSI iniciou atividades de envolvimento com partes interessadas.



Principais Mensagens

Apoio à eliminação do ATT, TABST e LABST

As seguintes mensagens são baseadas no trabalho de especialistas e organizações que estão promovendo a eliminação total, ou parcial, desses testes na última década. Desejamos agradecer à EDQM, EFPIA e EPAA por seu trabalho e contribuição neste contexto.

1. Esses testes não agregam valor ao controle de qualidade dos medicamentos ou à segurança de pacientes ou animais.
2. Esses testes têm uma longa história, que remonta ao desenvolvimento do teste geral de segurança no início dos anos 1900, quando os processos de produção e o controle de qualidade de produtos biológicos eram pouco estabelecidos.
3. Originalmente, o ATT foi estabelecido como um teste em camundongos para identificar conservantes derivados de fenóis nos soros da difteria. Sucessivamente, um teste em porquinho-da-índia foi introduzido como indicador biológico para a presença de toxina tetânica em preparações antissoro.
4. Com o tempo, o ATT foi adotado em uma série de regulamentos como um teste de segurança destinado a detectar contaminantes de produtos ou processos para evitar diferenças de qualidade de lote para lote. Nesta função, muitas vezes foram necessárias modificações substanciais para evitar falhas completas. Como resultado, o objetivo e as limitações originais do teste foram esquecidos e seu uso foi muito além do escopo original.
5. Além do objetivo original desses testes, não há evidências de que o ATT, TABST ou LABST sejam úteis para prever ou controlar lotes perigosos ou eventos adversos; pelo contrário, há evidências substanciais de que seus resultados no mesmo lote podem ser imprevisíveis e contraditórios.
6. Numerosas revisões dos resultados históricos dos testes revelaram que não foi possível tirar conclusões confiáveis do ATT, TABST ou LABST, porque são variáveis, não reproduzíveis e inespecíficos.
7. Esses testes não estão de acordo com os critérios de validação da Conferência Internacional de Harmonização (ICH) para um teste de QC, ou seja, especificidade, reprodutibilidade e limite de detecção. Além de suas implicações éticas, simplesmente não há como eles serem validados hoje.
8. Existem fatores inerentemente inespecíficos, além dos contaminantes, que podem influenciar os resultados, por exemplo espécie animal, tensão e peso corporal.
9. Sabe-se que, ao longo do tempo, lotes idênticos testados em diferentes laboratórios produzem resultados significativamente diferentes. Os testes reprovados nunca mostraram uma correlação com um problema efetivo de qualidade do produto e/ou contaminação. Além disso, a interpretação

Controles para contaminantes (específico para produtos biológicos)

Schutte et al. *Biologicals*, 2017; O. Garbe, et al. *J. Pharm. Sci.*, 2014

As medidas atualmente disponíveis para detectar e controlar diferentes tipos de contaminantes incluem o seguinte:

- Caracterização estendida do produto durante o desenvolvimento e validação do processo, onde os perfis de degradação são investigados.
- O entendimento avançado do processo, os controles no processo, a validação do processo de fabricação e os testes de liberação em conformidade com os padrões internacionais fazem parte do desenvolvimento moderno do produto.
- Os contaminantes são controlados por meio de vários testes validados e específicos que visam detectar contaminantes microbiológicos ou residuais (espectrometria de massa, teste de esterilidade, carga biológica), pirogênicos (MAT) e endotoxinas (BET/LAL ou fator recombinante C).
- Fabricação de acordo com as Boas Práticas de Fabricação (BPF).
- Teste de liberação de controle de qualidade de rotina, que verifica a consistência lote a lote e que um lote específico foi fabricado de acordo com o processo validado anteriormente.

incorreta das respostas causadas pelos próprios ingredientes ativos ou seus componentes de formulação pode levar a resultados falso-positivos, uma vez que as concentrações administradas são irrealisticamente altas em comparação com as humanas.

10. Devido à sua falta de confiabilidade inerente, podem ocorrer resultados falso-positivos, causando atrasos na liberação do lote e, portanto, atrasos no acesso do paciente a medicamentos que salvam vidas.
11. Nos pouquíssimos casos de preocupações reais com segurança de lotes que ocorreram nas últimas décadas envolvendo vacinas humanas ou veterinárias,¹⁴ todos os lotes prejudiciais passaram no ATT ou TABST ou LABST. Por exemplo:
 - As mortes por vacina contra o sarampo na Índia em 2008 foram causadas por produtos que haviam passado no teste de esterilidade e no ATT;¹⁵
 - Um estudo¹⁶ relatou que centenas de bovinos morreram após a vacinação na Holanda, porque a vacina infecciosa de rinotraqueíte bovina (IBR) usada estava contaminada com o vírus da diarreia bovina (BVD). A vacina IBR foi testada de acordo com a monografia da farmacopeia europeia, e passou nos testes de lançamento e foi liberada para o uso.
12. Os fabricantes de produtos farmacêuticos modernos têm garantia e controle de qualidade adequados (QA/QC), e cumprem as regras de BPF, que juntas cooperam para evitar qualquer risco de contaminação. A existência de um sistema de farmacovigilância estabelecido é outra garantia de segurança por meio do controle pós-comercialização dos produtos.
13. Atualmente, alguns reguladores não exigem mais a realização do ATT, TABST ou LABST para a maioria das classes de produtos, o que se deve a um reconhecimento implícito (ou explícito) que a qualidade do produto pode ser garantida por meio de medidas de controle de qualidade e técnicas analíticas de ponta.
14. Desde a revogação do ATT do sistema regulatório na Europa, e da revogação de teste equivalente nos EUA (o GST –General Safety Test), não houve qualquer registro de aumento de preocupação relacionado a segurança dos produtos em razão da eliminação do uso de animais nos procedimentos de testes.
15. A manutenção das exigências para o ATT resulta no uso injustificado de um número substancial de animais com um aumento insignificante na segurança do produto.

¹⁴ AGAATI, 2002

¹⁵ Times of India, 8/5/2008

¹⁶ Falcone et al. 1999.



Estudos de caso

1 Uma pesquisa retrospectiva e análise estatística dos dados sobre o uso do ATT para vacinas humanas e veterinárias foi realizada pelo Instituto Paul-Ehrlich (PEI) e fabricantes de vacinas entre agosto de 1993 e setembro de 1994. O estudo concluiu que não era possível demonstrar nenhuma correlação entre lotes finais deficientes identificados e desvios nos resultados do ATT, e que o ATT demonstrou pouco valor preditivo em consideração ao modelo animal escolhido e transferibilidade questionável dos resultados para as espécies-alvo.

2 Em uma publicação de 2002 da Biologicals pelo Grupo Consultivo sobre Alternativas aos Testes em Animais em Imunobiológicos (AGAATI), “O Teste de Segurança em Espécie-Alvo - Ainda é Relevante?”, foram coletados dados de 14 fabricantes em todo o mundo, no período entre 1997 a 1999. Um total de 11.386 lotes foram testados no TABST, dos quais 215 passaram após o novo teste e 7 falharam. Embora apenas 30% dos Laboratórios Oficiais Europeus de Controle Medicinal (OMCLs) tenham fornecido dados e os dados dos fabricantes restavam incompletos, mesmo assim indicaram claramente que o TABST não contribui para a segurança das vacinas veterinárias e, portanto, não deve ser necessário como teste de rotina de lote.

Estudos de caso

3 Dentro do VICH Outreach Forum, estão disponíveis materiais de treinamento sobre a implementação do GL50 e GL55 para dispensar o TABST no Japão. O GL55 foi implementado em 2018 e é aplicável a vacinas vivas para uso veterinário, onde o sistema de lotes de sementes é implementado na produção do produto e fornece dados que comprovam a passagem bem-sucedida no TABST por 10 lotes consecutivos.

No Japão, os fabricantes devem fornecer as seguintes informações para os 10 lotes mais recentes:

- registros de fabricação;
- dados de teste de liberação de lote;
- informações sobre um lote com defeito (se disponível);
- histórico de revisões do dossiê;
- explicação racional da dispensa do TABST usando os dados apresentados; e
- avaliação de segurança geral, incluindo dados de farmacovigilância.

Olhando para o futuro

Este relatório destaca o cenário diversificado e fragmentado de testes regulatórios para vacinas e a necessidade de maiores esforços para o alinhamento global. A atual falta de consistência impõe uma carga muito alta aos fabricantes em termos de custos e complexidades, além de adicionar uma dimensão extra significativa ao desafio de alcançar a eliminação do ATT, TABST e LABST.

Juntamente com suas ações complementares, este documento é o produto do consenso entre todos os participantes do simpósio da HSI de 2019 e expressa a visão compartilhada sobre as bases fundamentais, que sustentam uma estratégia para alcançar a eliminação global do ATT, TABST e LABST: diálogo, compreensão mútua e informação.

Os participantes do simpósio concordaram com a promoção global desta estratégia, empenhando-se em envolver as novas partes interessadas e as já existentes por meio das redes de colaboração (por exemplo, Fórum Africano de Regulamentação de Vacinas - AVAREF; Centro Pan-Africano de Vacinas Veterinárias da União Africana - AU-PANVAC; Rede de Fabricantes de Vacinas em Países em Desenvolvimento - DCVMN; e comitês de farmacopeia específicos do país e/ou autoridades reguladoras) e reforçando ainda mais as principais mensagens com dados externos e estudos de caso.

A HSI se oferece para desempenhar um papel de liderança na facilitação desse processo, inclusive ajudando a definir ações direcionadas para cada parte interessada ou instituição. Ao mesmo tempo, a HSI continuará em suas atividades para envolver as partes interessadas na Ásia (China, Japão, Coreia do Sul, Indonésia, etc.) e na América do Sul (Brasil, Argentina, etc.), para que mais se possa conhecer sobre seus regulamentos, expectativas e compromisso com a eliminação total, ou parcial, de testes obsoletos em animais.

Acompanhe nossos avanços em:

afsacollaboration.org

Principais publicações

A 4R concept for the safety testing of immunobiologicals. (Um conceito sobre 4R para o teste de segurança de imunobiológicos) Dev. Biol. Stand. 101. Cussler, K. (1999).

Abnormal toxicity - a relevant safety test under GLP- and GMP- conditions in the production of vaccines? (Toxicidade inespecífica - um teste de segurança relevante nas condições de GLP e GMP - na produção de vacinas?) ALTEX 11 (5). Duchow, K. & B. Kramer (1994).

Alternatives to animals in development and control of biological products for human and veterinary use. (Alternativas ao uso de animais no desenvolvimento e controle de produtos biológicos para uso humano e veterinário) The role of the Ph. europeia Dev. Biol. Stand. 101. Artiges, A. (1999).

Alternatives to Animal Testing in the Production and Control of Vaccines: Present Practice and Perspectives. (Alternativas aos testes em animais para a produção e controle de vacinas: práticas e perspectivas atuais) Bilthoven. Castle, P. (1993).

Alternatives to Animal Testing in the Quality Control of Immunobiologicals: Current Status and Future Prospects. (Alternativas aos testes em animais no controle de qualidade de imunobiológicos: status atuais e perspectivas futuras) Hendriksen, C.F.M. ATLA 22. (1994).

Animal experiments in the context of quality control of pharmaceuticals. (Experimentos com animais no contexto do controle de qualidade de produtos farmacêuticos.) ALTEX 21 (2). Sponer, G. (2004).

EDQM's 3R Activities in the Field of Quality Control of Vaccines. (As atividades de 3R da EDQM no campo do controle de qualidade de vacinas) Milne, C. & K.H. Buchheit (2012). Altex Proceedings 1/12.

Eliminação do teste de toxicidade inespecífica para soros e certas vacinas na farmacopeia europeia. Vacina 15 (10): 1047-1048. Schwanig M, Nagel M, Duchow K e Krämer B (1997).

Expert Committee on Biological Standardization, Fortieth Report. TRS, Vol. 904. OMS, Genebra. Organização Mundial da Saúde (2002).

Global harmonization of vaccine testing requirements: Making elimination of ATT and TABST a concrete global achievement. (Harmonização global dos requisitos de testes de vacinas: tornando a eliminação do ATT e do TABST uma conquista global concreta.) Viviani et al. Biologicals (2019).

Historical Data Analyses and Scientific Knowledge Suggest Complete Removal of the Abnormal Toxicity Test as a Quality Control Test. (Análises de dados históricos e conhecimento científico sugerem a remoção completa do teste de toxicidade inespecífica como um teste de controle de qualidade) Garbe, J.H.O., (2014). J. Pharm. Sci. 103,5.

International Symposium on Regulatory Testing and Animal Welfare: Recommendations on Best Scientific Practices for Biologicals: Safety and Potency Evaluations. (Simpósio internacional de testes regulatórios e bem-estar animal: recomendações sobre as práticas científicas recomendadas para produtos biológicos: avaliações de segurança e potência.) ILAR J. 43 (Supl. 1). Cussler, K., J. Kulpa & J. Calver (2002).

Is the abnormal toxicity test still relevant for the safety of vaccines, sera and immunoglobulins? (O teste de toxicidade inespecífica ainda é relevante para a segurança de vacinas, soros e imunoglobulinas?) ALTEX 13 (1). Kraemer, B., M. Nagel, K. Duchow, M. Schwanig & K. Cussler (1996).

Is the test for abnormal toxicity, general safety or innocuity necessary for vaccines? (O teste de toxicidade inespecífica, segurança geral ou inocuidade é necessário para vacinas?) Vacina 14. Gupta, RK. (1996).

Modern science for better quality control of medicinal products "Towards global harmonization of 3Rs in biologicals": The report of an EPAA workshop. (Ciência moderna para um melhor controle de qualidade dos medicamentos "Rumo à harmonização global de 3Rs em produtos biológicos": relatório de um workshop da EPAA.) K. Schutte et al. Biologicals 48 (2017).

On developing a process for conducting extractable-leachable assessment of components used for storage of biopharmaceuticals. (Desenvolvimento de um processo para a avaliação de componentes extraíveis e lixiviáveis de componentes usados para armazenamento de produtos biofarmacêuticos) T. Reynolds, K. Mazzarella, E. Hoff, S. Gomez & S. Martin-Moe (2010).

Protein-excipient interactions: Mechanisms and biophysical characterization applied to protein formulation development. (Interações proteína-excipiente: mecanismos e caracterização biofísica aplicados ao desenvolvimento de formulações de proteínas.) Adv. Drug Deliver. Rev. 63. Kamerzell, T.J., R. Esfandiary, S.B. Joshi, C.R. Middaugh & D.B. Volkin (2011).

Reactive Impurities in Excipients: Profiling, Identification and Mitigation of Drug-Excipient Incompatibility. (Impurezas reativas nos excipientes: criação de perfil, identificação e mitigação de incompatibilidade de excipiente de medicamento) AAPS Pharm. Sci. Tech. 12. Wu Y., J. Levons, A. S. Narang, K. Raghavan & V.M. Rao (2011).

Reduction of animal use in human vaccine quality control: opportunities and problems. (Redução do uso de animais no controle de qualidade de vacinas humanas: oportunidades e problemas) Vacina 20. Metz, B., C. Hendriksen, W. Jiskoot & G. Kersten (2002).

Replacement, Reduction, Refinement (3Rs): Animal Welfare Progress in Ph. Eur. Monographs. (Substituição, redução, refinamento (3Rs): o progresso do bem-estar animal nas monografias da farmacopeia europeia) Pharmeuropa 19 (3). Castle, P. (1997).

Three Rs achievements in vaccinology. (As conquistas dos três Rs em vacinologia) AATEX 14 (Edição Especial). Hendriksen, C. (2007). US FDA, Revision to the General Safety Requirements for Biological Products. (Revisão dos requisitos gerais de segurança para produtos biológicos) 26 de fevereiro de 2003.

US FDA, Revocation of General Safety Test Regulations That Are Duplicative of Requirements in Biological License Applications. (Revogação de regulamentos gerais de testes de segurança duplicados em requisitos dos aplicativos de licenças biológicas) 22 de agosto de 2014.

WHO activities towards the three Rs in the development and control of biological products. (Atividades da OMS para os três Rs no desenvolvimento e controle de produtos biológicos) Dev. Biol. Stand. 86. Milstien, J, V. Grachev, A. Padilla & E. Griffiths (1996).

WHO Good Manufacturing Practices for Pharmaceutical Products: Main Principles. (Boas práticas de fabricação da OMS para produtos farmacêuticos: principais princípios) TRS, Nº 961 (Anexo 3). Organização Mundial da Saúde (2011).

CAPA, SENTIDO HORÁRIO, DE CIMA PARA BAIXO: CASSIS/ADOBE STOCK, ANDRIANO_CZ/ADOBE STOCK, FILIN174/ADOBE STOCK, JVISENTEN/ISTOCK.COM; PÁGINA 3: ARTFULLY79/ISTOCK.COM; PÁGINA 5: MASHUK/ISTOCK.COM; PÁGINA 6: NICOLAS/ISTOCK.COM; PÁGINA 7: METAMORWORKS/ADOBE STOCK; PÁGINA 11: SAP/ADOBE STOCK