

VOTO Nº 88-2024/SEI/DIRETOR-PRESIDENTE/ANVISA

ITEM 2.1

Processo nº 25351.912594/2023-49

Analisa a Resolução de Diretoria Colegiada 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"

Área: GGBIO/DIRE2

Agenda Regulatória 2024-2025: Tema nº 8.5 - Condições e 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.

Relator: Antonio Barra Torres

1. Relatório

Em 17 de janeiro de 2023, a Organização Pan-Americana da Saúde emitiu o alerta sobre [surtos de gripe aviária em aves em dez países das Américas](#). O alerta epidemiológico enfatizou a importância do controle da infecção em aves como principal medida para reduzir o risco para os seres humanos e recomendou que os países reforcem a vigilância da gripe sazonal e zoonótica nas populações animais e humanas.

Em 26 de abril de 2023 o Ministério da Saúde enviou à Anvisa o Ofício nº 445/2023/SVSA/MS (2409968), que em síntese manifesta interesse em manter estoque estratégico de vacina contra influenza aviária para humanos e indaga qual seria o caminho regulatório para tanto.

Assim, a proposta normativa surgiu com o objetivo

de oferecer uma estratégia vacinal por meio de uma tomada de decisão mais rápida e para atuar na minimização de eventuais danos, diante de um cenário potencial de pandemia, além de atender ao objetivo da Agência em apresentar uma atuação regulatória cada vez mais eficiente frente à ocorrência de eventuais crises em saúde.

Destaco que a proposta de Resolução de Diretoria Colegiada, objeto da deliberação, é diferente do processo anual já adotado na Anvisa para a atualização da vacina influenza de forma rotineira.

Anualmente a Anvisa publica regulamentação sobre atualização das cepas de influenza sazonal que devem compor as vacinas contra gripe registradas. Tal processo se refere às cepas que já circulam regularmente entre humanos em condição endêmica e se referem aos produtos registrados (vacinas trivalentes ou tetravalentes) que devem obrigatoriamente atualizar seus processos fabris com as versões mais recentes dos vírus endêmicos, conformas orientações da Organização Mundial da Saúde (OMS). O processo é feito rotineiramente e tem como base o monitoramento epidemiológico contínuo que a OMS realiza, em conjunto com autoridades de todo o mundo, e assim define de acordo com estes dados a atualização das cepas, porém das mesmas variantes que já compõem as vacinas e circulam na população. As cepas de influenza sazonal sofrem regularmente mutações e isso demanda a contínua atualização das vacinas, de forma a manter a efetividade. Em suma, trata-se de processo obrigatório relativo a vacinas já registradas (como produtos individuais) e com as cepas que já comumente circulam entre humanos (endêmicas).

Já a proposta de RDC decorrente da **Consulta Pública 1180/2023 - Vacina Pandêmica contra Influenza**, refere-se à cepas de influenza que ainda não possuem transmissão sustentada em humanos, ou seja, cepas como a H5N1 ou H7N9, que circulam em animais e, apesar de eventualmente causarem doença em humanos, esta transmissão se dá pelo contato direto com animais e rastreável, não ocorrendo transmissão sustentada entre humanos. Conforme bem documentado, o vírus influenza é o que possui maior potencial para causar novas pandemias, sendo que estas variantes (dentre outras) são as de maior atenção, visto que já eventualmente causam doenças em humanos e possuem risco de que em alguma mutação futura, passe a infectar humanos com transmissão entre estes e não mais somente com o contato direto

com animais, o que poderia resultar em uma pandemia. Assim, a proposição seria ter um registro sanitário visando a utilização caso estas cepas passem a infectar humanos, permitindo a rápida atualização com a cepa causadora da emergência e assim uma resposta rápida em defesa da população.

Adicionalmente, a proposta cria uma figura específica de registro. As vacinas registradas atualmente devem ter uma clara composição, com as cepas de influenza sazonal (tri ou tetravalentes), sendo obrigatória a utilização das cepas correntes indicadas pela OMS. No caso da vacina pré-pandêmica, **o que se propõe é o registro da plataforma**, e não exatamente de um produto. O desenvolvedor utilizará uma cepa de atenção e desenvolverá uma vacina utilizando uma determinada plataforma (mRNA, Vírus Inativado etc), apresentando dados e estudos que demonstram que a tecnologia utilizada é capaz de produzir anticorpos contra a variante selecionada, que lembro, não infecta humanos de forma sustentada. No momento de identificação de uma pandemia/emergência sanitária, ao se identificar exatamente a cepa causadora da situação, o desenvolvedor já possui a plataforma registrada (uma "matriz"), estando já aprovados o processo produtivo, os parâmetros críticos de processo e atributos críticos de qualidade, bem como validações executadas, sendo então apenas necessário atualizar a cepa para a que esteja efetivamente causando a situação emergencial, com o conjunto muito menor de testes, visto que não há necessidade de desenvolver a vacina desde o início.

Além disso, o formato proposto registra a plataforma, chamada de vacina pré-pandêmica, que não precisa ter uma composição ativa exata registrada, diferente de uma vacina comum. O formato proposto permite a atualização com outras cepas, a depender da necessidade. Como exemplo, indico se ocorrer o teste inicial com H5N1, porém a emergência ocorrer com H7N9, o formato de registro por plataforma permite esta atualização, o que não seria possível no caso do formato regular de registro existente, bastando o desenvolvedor apresentar os dados, dentro do mesmo registro, para inúmeras potenciais cepas de influenza não endêmicas, mantendo a plataforma preparada para ser atualizada de acordo com a necessidade, com uma rápida atualização para qualquer uma destas, convertendo assim a Vacina Pré-Pandêmica em Vacina Pandêmica após a atualização da CEPA.

Por fim, esta estratégia inovadora de se registrar a plataforma, já está regulamentada pela União Europeia para a

Influenza e representa um primeiro avanço na regulamentação de vacinas no mundo. Com a evolução da ciência, têm-se buscado cada vez mais o entendimento do comportamento de doenças com risco pandêmico, com discussão sobre correlatos de proteção e criação de uma "biblioteca" de plataformas global, aventando-se a possibilidade de utilização da estratégia de plataforma como padrão para registros no futuro, permitindo assim respostas cada vez mais rápidas às emergências sanitárias, para várias doenças.

Uma das opções disponível na Europa, por exemplo, se trata de uma aprovação que permite o desenvolvimento e autorização de uma vacina antes de uma pandemia de influenza. Essas vacinas normalmente contêm uma cepa do vírus da gripe aviária (por exemplo, A/H5N1) à qual poucas pessoas no mundo já foram expostas e que podem causar uma pandemia. As vacinas são testadas para determinar se protegerão as pessoas contra a cepa do vírus que elas contêm. Assim, as vacinas de preparação pandêmica podem ser autorizadas, mas não comercializadas antes de uma pandemia de influenza. No caso de uma pandemia, uma vez identificada a cepa do vírus causador da pandemia, o fabricante pode incluir essa cepa na vacina autorizada de preparação para pandemia e solicitar que a vacina seja autorizada como uma vacina pandêmica 'final'. A autorização da vacina pandêmica final pode ser muito rápida, uma vez que os comitês científicos da EMA já avaliaram a segurança e eficácia da vacina com outras potenciais cepas pandêmicas. (<https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/overview/public-health-threats/pandemic-influenza/vaccines-pandemic-influenza>).

A proposta de regulamentação da vacina influenza pré-pandêmica é apenas o primeiro movimento concreto para esta direção, considerando o amplo conhecimento sobre esta doença, mantendo a regulamentação brasileira na vanguarda mundial, e preparando a Anvisa para que futuramente tal estratégia possa ser ampliada, caso a produção científica indique para este caminho.

Sobre a questão de definição de preço, por exemplo, indicamos que os pedidos de registro efetuados por meio deste ato normativo, no caso da vacina pré-pandêmica, não são priorizados, exceto nos casos previstos em outros regulamentos. Assim a definição de preço segue rito ordinário, considerando que a proposta não trata do tema, e que somente eventual priorização do registro da vacina pré-pandêmica por meio de atos

específicos implicariam em mudança no rito de concessão de preços, mas de acordo com o disposto em regulamentação específica.

2. **Análise**

A proposta de Consulta Pública de RDC contou com 51 contribuições, dentre essas destacam-se as contribuições que requisitaram o uso de evidências de mundo real para o registro da vacina pré-pandêmica. Para esse ponto, destaco que a Anvisa publicou recentemente o "Guia de Evidências de Mundo Real" , mostrando o interesse e avanço da agência na área, porém, a vacina pré-pandêmica, que efetivamente será objeto do registro, é referente a uma Cepa que não contamina de forma sustentada os humanos, ou seja, não existem dados de vida real a serem considerados na avaliação da matriz.

Para os artigos que tratam da Autoridade Reguladora Estrangeira Equivalente (AREE) foi acatada a inclusão de guias de AREE, importante ferramenta para fortalecer os mecanismos de confiança regulatória e permitir a utilização de novos guias que venham a ser disponibilizados sobre o tema.

A minuta recebeu contribuições para que a análise da vacina pré-pandêmica seja priorizada. No caso do registro inicial, da preparação pré-pandêmica, este pode ser priorizado desde que possua enquadramento nos dispositivos de priorização estabelecidos em resoluções específicas, como a RDC 204/2017, que indica por exemplo, a priorização de vacinas com interesse de incorporação pelo Programa nacional de imunizações (PNI) (Art.3º Inciso III da RDC 204/2017). Porém, destaco que a priorização de análise da atualização da vacina pandêmica está prevista nesta resolução, no caso da ocorrência de surtos ou de emergência de saúde pública, desde que formalmente solicitado pelo Ministério da Saúde.

A minuta também recebeu contribuição para prever a aprovação mediante Termo de Compromisso. A aprovação da atualização da vacina com base em Termo de Compromisso já está estabelecida na proposta, permitindo a apresentação posterior de mais dados além dos clínicos, a critério da Anvisa, desde que o benefício-risco seja favorável e condizente com a situação epidemiológica.

Destaco que se decidiu pela manutenção da condução dos estudos de efetividade do uso da vacina, já que

o estudo de efetividade é essencial para o acompanhamento da utilização da Vacina Pandêmica na vida real e visa trazer importantes informações e aprendizados quanto ao desempenho da vacina, bem como fornecer dados que poder vir a subsidiar ajustes futuros na regulamentação e na estratégia de plataforma, estabelecida por esta resolução. Aponto que um estudo de efetividade é um dado além dos relatórios de farmacovigilância, pois possui um foco no desempenho clínico da vacina na vida real.

Também foi recebida a proposição de inclusão de um artigo para prever a possibilidade de registro de outras vacinas pré-pandêmicas e suas plataformas de desenvolvimento. A sugestão não foi aceita pois a proposta visa definir a possibilidade de registro pela estratégia de plataforma apenas para a Influenza, conforme dados divulgados quando da aprovação da Consulta Pública, devido ao amplo conhecimento e experiência já adquirida com as vacinas sazonais de Influenza e o bom conhecimento da relação entre a efetividade e medidas indiretas para prever este parâmetro por meio da imunogenicidade. Ainda não há maturidade regulatória para que esta estratégia seja prevista para outras vacinas, ainda que seja importante que a Anvisa continue a discutir e acompanhar as discussões internacionais que visem viabilizar de forma mais global a estratégia de plataforma para outras doenças, o que futuramente pode permitir a ampliação do escopo desta estratégia de autorização.

3. **Conclusão**

No contexto atual de globalização, em que os fluxos de pessoas e mercadorias entre países são intensos, há de se ressaltar que a mobilidade humana contribui para a transmissão de doenças contagiosas (infecciosas) que atuam como ameaças perigosas à saúde global. Sem dúvida, nesse cenário, faz-se ainda mais importante que os países estejam preparados para o controle de eventuais epidemias.

Nesse sentido, a proposta de RDC apresentada vai ao encontro deste objetivo da Agência em definir soluções regulatórias para enfrentamento célere de eventuais crises e emergências em saúde que potencialmente possam ocorrer.

Portanto, entendo que a presente proposta, além de preencher uma lacuna regulatória no tema, está harmonizada

internacionalmente e oferece a eficiência necessária para garantir o acesso tempestivo a vacinas seguras e de qualidade, no caso de uma possível crise sanitária .

Assim, a existência de um arcabouço normativo com o objetivo de oferecer uma estratégia vacinal por meio de uma tomada de decisão mais rápida, certamente terá um impacto positivo na minimização de eventuais danos, diante de um cenário potencial de pandemia, além de atender ao objetivo da Agência em apresentar uma atuação regulatória cada vez mais eficiente frente à ocorrência de eventuais crises em saúde.

Por fim, destaco a importância da adesão aos esquemas vacinais disponíveis, de acordo com as orientações do Ministério da Saúde, para proteger não apenas a saúde individual, mas de toda a coletividade e melhorar o curso dos cenários epidemiológicos que podemos enfrentar.

4. **Voto**

Voto pela aprovação da proposta de RDC 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.



Documento assinado eletronicamente por **Antonio Barra Torres, Diretor-Presidente**, em 06/03/2024, às 17:37, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no § 3º do art. 4º do Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020 http://www.planalto.gov.br/ccivil_03/_ato2019-2022/2020/decreto/D10543.htm.



A autenticidade deste documento pode ser conferida no site <https://sei.anvisa.gov.br/autenticidade>, informando o código verificador **2763278** e o código CRC **8C9EEE2A**.