

**VOTO Nº 38/2024/2024/SEI/DIRE2/ANVISA**

Processo nº 25351.912594/2023-49

Trata-se da proposta de Resolução da Diretoria Colegiada para dispor 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 responsável: GGBIO
Agenda Regulatória: Não é tema da agenda
Diretora Supervisora: Meiruze de Sousa Freitas

Relator: Antônio Barra Torres

1. Relatório

Trata-se da proposta de Resolução da Diretoria Colegiada para dispor 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.

Esse processo regulatório já teve a sua abertura aprovada na Reunião Ordinária Pública 10/2023 ocorrida em 19/07/2023, em que a relatoria foi sorteada para o Diretor Presidente Dr. Antônio Barra Torres.

A proposta normativa passou pelo período de consulta pública de 45 dias, período em que a Anvisa recebeu 51 contribuições que foram devidamente avaliadas e consolidadas pela GGBIO, que emitiu o Relatório de Análise das Contribuições – RAC (SEI nº 2655660), que posteriormente culminou em uma nova minuta de RDC que abarcou algumas contribuições bem como ajustes recomendados pela Procuradoria.

Esse é o relatório, passo à análise.

2. Análise

Inicialmente ressalto que a Lei 9782/1999, que define o Sistema Nacional de Vigilância Sanitária, cria a Anvisa e estabelece suas competências, destaca o seguinte:

.....

Art. 3º Fica criada a Agência Nacional de Vigilância Sanitária - ANVISA, autarquia sob regime especial, vinculada ao Ministério da Saúde, com sede e foro no Distrito Federal, prazo de duração indeterminado e atuação em todo território nacional. (Redação dada pela Medida Provisória nº 2.039-24, de 2000) (Redação dada pela Medida Provisória nº 2.190-34, de 2001)

Parágrafo único. A natureza de autarquia especial conferida à Agência é caracterizada pela independência administrativa, estabilidade de seus dirigentes e autonomia financeira.

...

A mesma Lei traz a **proteção à saúde** como foco central da atuação institucional, que faz do risco sanitário um critério essencial para as ações e tomadas de decisão em vigilância sanitária:

Art. 6º A Agência terá por finalidade institucional promover a proteção da saúde da população, por intermédio do controle sanitário da produção e da comercialização de produtos e serviços submetidos à vigilância sanitária, inclusive dos ambientes, dos processos, dos insumos e das tecnologias a eles relacionados, bem como o controle de portos, aeroportos e de fronteiras.

Ainda, segundo a Lei nº 8.080, de 1990, que estrutura e organiza o Sistema Único de Saúde - SUS, temos que:

*" Art. 6º (...) § 1º Entende-se por vigilância sanitária um conjunto de ações capaz de eliminar, diminuir ou **prevenir riscos à saúde** e de intervir nos problemas sanitários decorrentes do meio ambiente, da produção e circulação de bens e da prestação de serviços de interesse da saúde, abrangendo:*

I - o controle de bens de consumo que, direta ou indiretamente, se relacionem com a saúde, compreendidas todas as etapas e processos, da produção ao consumo; e

II - o controle da prestação de serviços que se relacionam direta ou indiretamente com a saúde." (grifo nosso)

Neste sentido, considero importante trazer à baila o conceito de "Risco", entendido como a probabilidade de ocorrência de um evento e seus impactos. O risco sanitário relaciona-se à probabilidade de um produto ou serviço sujeito à vigilância sanitária resultar em agravos para a saúde da população. A qualificação do risco sanitário envolve diversos aspectos, intrínsecos e extrínsecos, potenciais e fáticos, relacionados ao produto, estabelecimento ou serviço referente, em todo seu ciclo de vida, desde o desenvolvimento, passando pela produção e comercialização até o consumo e, por fim, o descarte.

Segundo este racional, a Lei nº 8080 de 1990, em seu § 1º do Art. 6º, se refere a "um conjunto de ações capaz de eliminar, diminuir ou prevenir riscos à saúde" está se reportando ao risco sanitário.

Destaco também a missão da Anvisa:

"Proteger e promover a saúde da população brasileira, atuando com excelência científica na regulação dos produtos, serviços e ambientes sujeitos à vigilância sanitária, fomentando o acesso, reduzindo riscos e apoiando o desenvolvimento do país em ação integrada ao Sistema Único de Saúde" (grifo nosso)

Como se observa, a missão da Anvisa adentra em instrumentos nucleares da atuação sanitária, destacadamente o risco das atividades sujeitas à regulação sanitária. Cabe ainda destacar que além da "proteção", compete à Anvisa a "promoção", ou seja, o estímulo e impulso à adequadas e melhores condições de saúde.

Assim, a atuação institucional da Agência não se restringe às regulamentações e às ações para evitar os agravos à saúde, mas, contempla também, a ampliação do acesso, reduzindo riscos e apoiando o desenvolvimento do país.

Coerente com a sua missão, a visão institucional da Anvisa também expressa a valorização por abordagens inovadoras, vejamos:

*"Ser autoridade sanitária **inovadora** e confiável para toda sociedade". (grifo nosso)*

Feitas essas considerações, relembro o aprendizado recente que tivemos no enfrentamento à Pandemia de Covid-19 que exigiu da Anvisa uma série de ações excepcionais céleres para oferecer adequadas ferramentas ao País no combate à COVID-19.

A gripe pandêmica não é semelhante à gripe sazonal ou à gripe aviária. A gripe sazonal é provocada pelas cepas sazonais do vírus influenza que circulam em humanos todos os anos e ainda causa milhares de mortes, embora geralmente cause doenças mais leves entre adultos saudáveis devido à imunidade existente. A gripe aviária, por sua vez, não pode ser transmitida de humano para humano. Uma nova estirpe de gripe detectada a nível mundial e transmitida de pessoa para pessoa, contra a qual não teríamos imunidade, poderia ser categorizada pela OMS como a causa de uma pandemia global de gripe.

Embora as pandemias de gripe sejam altamente imprevisíveis em termos de tempo, duração e gravidade, os acontecimentos históricos mostram que podem ocorrer a qualquer momento. Houve quatro

pandemias de gripe nos últimos 100 anos, surgindo em 1918, 1957, 1968 e 2009. A pandemia de 1918 foi responsável por mais de 50 milhões de mortes em todo o mundo, e a gripe pandêmica continua a ser uma grande preocupação de segurança sanitária [1].

Especificamente sobre o tema em tela, as vacinas de influenza pré-pandêmicas, esclareço que são as vacinas desenvolvidas e autorizadas antes de uma pandemia de influenza ocorrer, contendo cepas com identificado potencial pandêmico, ou seja, cepas de influenza que ainda não possuem transmissão sustentada em humanos, 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.

Sabe-se que o vírus influenza é o que possui maior potencial para causar novas pandemias, sendo que estas variantes zoonóticas (dentre outras) são as de maior atenção, visto que eventualmente causam doenças em humanos e possuem risco de fazer mutações que possam infectar humanos com transmissão entre estes, e não mais somente com o contato direto com animais, o que pode resultar em uma pandemia.

Relembro alguns fatos cronológicos que nos levaram a impulsionar o tema para construir essa regulamentação:

- 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 [2].

- A Organização Mundial da Saúde (OMS) segue monitorando os dados de infecção humana pelos vírus influenza zoonóticos, e, conforme o boletim de 16 de fevereiro de 2024, foram notificados um total de 882 casos de infecção humana pelo vírus da gripe aviária A (H5N1) em 23 países. Destes casos, 461 foram fatais, resultando em uma taxa de letalidade de 52% [3].

- Em maio de 2023 o Ministério da Agricultura e Pecuária declarou, por 180 dias, emergência zoonitária em todo o território nacional, por meio da Portaria MAPA nº 587 de 22 de maio de 2023.

- Em abril de 2023 o Ministério da Saúde enviou à Anvisa o Ofício nº 445/2023/SVSA/MS (2409968), indagando sobre a possibilidade para a aprovação de uma Vacina contra Influenza Pandêmica.

- Em maio de 2023, o Instituto Butantan anunciou o início do desenvolvimento de uma possível vacina contra a gripe aviária em humanos. No momento, os testes estão sendo realizados com cepas vacinais cedidas pela Organização Mundial da Saúde (OMS)[4].

- Em novembro de 2023, o Ministério da Agricultura e Pecuária publicou a PORTARIA MAPA Nº 624, DE 6 DE NOVEMBRO DE 2023, que prorroga, por mais 180 dias, a vigência da Portaria MAPA nº 587, de 22 de maio de 2023, que declarou estado de emergência zoonitária, em todo o território nacional, em função da detecção da infecção pelo vírus da influenza aviária H5N1 de alta patogenicidade (IAAP) em aves silvestres no Brasil [5].

Neste cenário que se apresentou no primeiro semestre de 2023, a GGBIO apontou a Segunda Diretoria a ausência de arcabouço regulatório para a autorização e eventual atualização destas vacinas influenza pandêmicas.

Assim, após avaliação do cenário regulatório internacional, como diretoria supervisora da área de produtos biológicos, impulsionamos a abertura do processo regulatório para construção de uma regulamentação que abarcasse o tema, de modo a dar previsibilidade ao setor regulado e nos antecipar a uma possível emergência relacionada à gripe aviária.

Considero que a proposição de ter um registro sanitário prévio visando a utilização caso estas cepas passem a infectar humanos, permitindo a rápida atualização com a cepa causadora da emergência, se necessário, nos permite fornecer uma resposta rápida em defesa da população.

Relembro que quando esse tema foi pautado para abertura do processo e consulta pública, o Diretor Alex Campos, que estava à frente da Terceira Diretoria proferiu o Voto 94/SEI/DIRE3/ANVISA (2449193), em que destaco os seguintes trechos muito bem destacados pelo voto do Diretor Alex:

“(…)

*No artigo "Vaccine Preparedness for the Next Influenza Pandemic: A Regulatory Perspective" (Baylor & Goodman, 2022), é alertado que aprimoramentos das vacinas são necessários para responder melhor e mais rapidamente a uma futura pandemia de influenza, e que para isso é fundamental mover o máximo possível do processo de desenvolvimento e avaliação **para o período pré-pandêmico**, inclusive por meio da aprovação e uso de vacinas contra influenza sazonais análogas, com correlatos imunes definidos de proteção [6].*

(...)

*Ao avaliar o tema sob deliberação, encontro guarida, primeiramente, na atuação ordinária da vigilância sanitária, que se pauta no princípio da precaução, buscando **priorizar o impedimento da ocorrência de agravo à saúde**, mesmo em cenários de incertezas."*

Registra-se, que a OMS criou o [Plano de Ação Global para Vacinas contra a Gripe](#) (GAP), em resposta à rápida propagação mundial da [gripe aviária H5N1](#). O espectro de um potencial pandemia revelou uma vulnerabilidade gritante: menos de 2% do fornecimento mundial de vacinas contra a gripe chegaria rapidamente aos países de baixo e médio rendimento durante uma crise. Naquela altura, mais de 90% da produção de vacinas contra a gripe era feita em apenas nove países, principalmente na Europa e na América do Norte, que representavam apenas 10% da população mundial. Esta disparidade tornou vulneráveis as pessoas em países da África, Ásia e Médio Oriente porque, numa emergência, os países com produção local provavelmente dariam prioridade às suas próprias populações antes de distribuírem a outros. Reconhecendo a necessidade de abordar este risco coletivo, a OMS anunciou o GAP, que atuou até 2016.

O principal objetivo do GAP era aumentar a capacidade de produção de vacinas em todo o mundo em desenvolvimento, para que mais países pudessem proteger as populações contra ameaças emergentes localmente que poderiam desencadear crises globais. O plano também promoveu programas de vacinas contra a gripe sazonal que impulsionam a procura de vacinas e apoiam a investigação de novas vacinas.

Para cumprir o pilar de produção, a OMS selecionou 15 (quinze) países que não fabricavam vacinas contra a gripe pandêmica, mas que poderiam produzir, entre eles constam: Brasil, China, Egito, Índia, Indonésia, Roménia, Sérvia, Tailândia, África do Sul e Vietnã [7].

De acordo com o monitoramento realizado pela Organização Mundial da Saúde (OMS), a taxa de letalidade dos casos de infecção humana pelo vírus influenza zoonótico (H5N1) continua em 52% [8].

De modo a promover a convergência regulatória do tema com autoridades regulatórias estrangeiras de referência, a proposta em tela foi construída em linha com a Agência Reguladora Europeia (EMA) e com a Agência Reguladora Americana (FDA) que já tratam e regulam as vacinas influenza com cepas zoonóticas com potencial para causar emergências.

A Agência Reguladora Europeia (EMA) possui um guia com diretrizes para o desenvolvimento e aprovação de vacinas influenza pandêmicas (2409958), e a Agência Americana (FDA) possui algumas vacinas contra influenza pandêmica já aprovadas [9] [10].

Neste momento a situação epidemiológica é de alerta, a OMS mantém o monitoramento dos casos de contaminação em humanos do subtipo H5N1. Esta é uma cepa que desperta preocupação pelo risco de escalar para transmissão sustentada em humanos, o que indica a necessidade de medidas que viabilizem, caso necessário, uma rápida disponibilização destes imunizantes à população, o que permitiria controlar mais rapidamente um eventual surto, demonstrando a necessidade da Anvisa regulamentar o tema.

A proposta de RDC prevê o registro de vacinas pré-pandêmicas, com a apresentação de dados clínicos e de qualidade da vacina desenvolvida, porém essa vacina somente poderá ser usada após a atualização da cepa para a cepa pandêmica específica que porventura esteja provocando a emergência.

Essa norma tem o objetivo de orientar o desenvolvimento prévio e acelerar o processo de disponibilização de vacinas, no momento, em que uma emergência de saúde pública seja declarada, partindo de um registro prévio de uma vacina influenza pré-pandêmica e realizando a atualização da cepa, se necessário.

A ação da Agência na definição de propostas de respostas céleres e emergenciais precisam ocorrer de forma ágil e proporcional ao cenário epidemiológico em questão, promovendo uma regulação

que favoreça o acesso mais rápido possível à vacinas e medicamentos seguros, com qualidade e eficazes.

Relembro ainda que essa normativa também foi motivada pelo risco de uma Emergência de Saúde Pública relacionada ao aumento do número de casos de gripe aviária ocorrido em 2023.

Considero que a preparação e o planejamento são grandes estratégias para evitar os danos para a saúde pública, uma vez que já sabemos, que a gripe aviária é uma preocupação para a saúde pública.

Sempre que os vírus da gripe aviária circulam em aves domésticas, podem ser identificados casos de gripe aviária em humanos, ainda que inicialmente como casos esporádicos e em contextos específicos.

Para o enfrentamento de uma possível emergência, é estratégico para o país já possuir vacinas pré-pandêmicas registradas com os dados do seu desenvolvimento já avaliados, de modo a prevenir a escassez e a demora no fornecimento do suprimento.

Nessa esteira, cabe sempre lembrar que os especialistas dizem que pandemias futuras são inevitáveis, pois a ameaça representada pelas zoonoses, doenças infecciosas que passam de animais para humanos, está sempre aumentando. Entretanto pode-se reduzir o risco da sua propagação, se tivermos disponíveis vacinas eficientes. De acordo com a Prof. Connolly, coordenadora do projeto PANDEM-2, da União Europeia:

“O cenário mais provável para a próxima pandemia é uma nova cepa de influenza, como o vírus H7N9 da “gripe aviária”, ou um vírus recém-identificado, como outro novo coronavírus.” Professora Máire Connolly, College of Medicine, Ryan Institute, NUI Galway, República da Irlanda [11].

Contextualizo também que em fevereiro de 2024, O comitê de medicamentos para uso humano (CHMP) da EMA recomendou a aprovação de duas vacinas destinadas à imunização ativa contra o subtipo H5N1 do vírus da gripe A, também designada por influenza aviária ou gripe aviária. Uma delas, é uma vacina de preparação para uma pandemia destinada a ser utilizada apenas se uma pandemia de gripe tiver sido oficialmente declarada. Em caso de pandemia, uma vez identificada a cepa do vírus que está causando a pandemia, o fabricante poderá incluir a cepa circulante na vacina autorizada de preparação pandêmica e solicitar que a vacina seja autorizada como vacina pandêmica. Uma vez que a qualidade, segurança e eficácia da vacina já foram avaliadas com outras potenciais cepas pandêmicas, assim a autorização da vacina pandêmica (final) pode ser acelerada [12].

De acordo com todo o histórico de dados científicos já gerados, há que se considerar que a vacinação é a medida de saúde pública mais eficaz para mitigar o impacto potencialmente devastador de uma pandemia de gripe. Para que isso ocorra, é necessário o desenvolvimento de uma vacina compatível, segura e eficaz, no menor tempo possível.

Importante pontuar que os esforços contra o combate a gripe mostram que nações em desenvolvimentos podem produzir vacinas. O plano global da OMS para vacinas contra a gripe abriu caminho para uma maior produção de vacinas em países de baixo e médio rendimento.

Por fim, acredito que a regulamentação trazida à pauta tem o potencial de promover diretrizes técnicas e claras ao setor regulado, especialmente às empresas e instituições que desenvolvem vacinas, alinhada às melhores práticas regulatórias internacionais, atendendo ao objetivo estratégico mais nobre desta Anvisa que é promover e ampliar o acesso seguro da população às vacinas.

Faço aqui um agradecimento especial à toda a equipe da GGBIO, que demonstra o compromisso com a saúde pública, possui uma visão de vanguarda e tem envidado muitos esforços para que a população brasileira tenha acesso à vacinas com qualidade, segurança e eficácia comprovadas.

Agradeço também a relatoria do Diretor Presidente, uma vez que acreditamos que estas vacinas têm o potencial de salvar vidas no nosso país, caso uma futura pandemia de gripe seja declarada, pois nós vimos que em eventos pandêmicos anteriores, incluindo a COVID-19, o acesso a vacinas eficazes é vital para ajudar a salvar vidas e minimizar os riscos da doença. Esta Resolução representa um importante passo em frente a nossa preparação contra futuras pandemias de gripe. A produção destas vacinas potencialmente salvadoras de vidas no Brasil, certamente nos possibilitará um acesso mais rápido e seguro, permitindo-nos distribuí-las o mais rapidamente àqueles que delas necessitam.

Feitas estas colocações, passo ao voto.

3. Voto

Por todo o exposto e considerando as vacinas são armas poderosas na luta contra os vírus pandêmicos, como demonstram as respostas à gripe H1N1 de 2009 e à pandemia da COVID-19. **VOTO** acompanhando o relator, pela **APROVAÇÃO** da 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.

Este é o voto que submeto à decisão por esta Diretoria Colegiada.

MEIRUZE DE SOUSA FREITAS

Diretora / Segunda Diretoria

REFERÊNCIAS:

- [1] Disponível em: <https://www.gov.uk/government/news/ukhsa-announces-new-uk-based-vaccine-deal>. Acessado em 05/03/2024
- [2] Disponível em: <https://www.paho.org/pt/noticias/17-1-2023-opas-emite-alerta-sobre-surtos-gripe-aviaria-em-aves-em-dez-paises-das-americas>. Acessado em 28/02/2023.
- [3] Disponível em: <https://www.who.int/westernpacific/emergencies/surveillance/avian-influenza>. Acessado em 28/02/2024.
- [4] Disponível em: <https://www.butantan.gov.br/noticias/butantan-inicia-o-desenvolvimento-da-primeira-vacina-contragripe-aviaria-para-humanos-do-brasil#:~:text=O%20Butantan%20j%C3%A1%20iniciou%20o,pronto%20para%20testes%20pr%C3%A9%20dcl%C3%ADnicos>. Acessado em 29/02/2024.
- [5] Disponível em: <https://www.in.gov.br/en/web/dou/-/portaria-mapa-n-624-de-6-de-novembro-de-2023-521105085>. Acessado em 05/03/2024.
- [6] Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9784935/> Acessado em 05/03/2023.
- [7] Disponível em: <https://www.thinkglobalhealth.org/article/efforts-against-flu-show-developing-nations-can-make-vaccines>. Acessado em 05/03/2024.
- [8] Disponível em: <https://www.who.int/westernpacific/emergencies/surveillance/avian-influenza>. Acessado em 29/02/2024.
- [9] Disponível em: <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/overview/public-health-threats/pandemic-influenza/vaccines-pandemic-influenza>. Acessado em 20/06/2023.
- [10] Disponível em: <https://www.fda.gov/vaccines-blood-biologics/safety-availability-biologics/pandemic-influenza-information>. Acessado em 20/06/2023.
- [11] Disponível em: <https://ec.europa.eu/research-and-innovation/en/horizon-magazine/qa-future-pandemics-are-inevitable-we-can-reduce-risk>. Acessado em 01/03/2024.
- [12] Disponível em: <https://www.ema.europa.eu/en/news/meeting-highlights-committee-medicinal-products-human-use-chmp-19-22-february-2024> Acessado em 05/03/2024.



Documento assinado eletronicamente por **Meiruze Sousa Freitas, Diretora**, em 06/03/2024, às 11:23, 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 **2844800** e o código CRC **AD7A8AD7**.