

VOTO Nº 94/2023/SEI/DIRE3/ANVISA

Processo nº 25351.912594/2023/49

Avaliação das propostas de abertura de processo regulatório e de Consulta Pública 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 fabricação, de uso e monitoramento das vacinas pandêmicas contra influenza.

Relatora da matéria: Meiruze Sousa Freitas

Relator do presente Voto: Alex Machado Campos

1. RELATÓRIO

Trata-se de avaliação das propostas de abertura de processo regulatório e de Consulta Pública 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 fabricação, de uso e monitoramento das vacinas pandêmicas contra influenza.

Em 17 de janeiro de 2023, a Organização Pan-Americana da Saúde (OPAS/OMS) emitiu um alerta sobre surtos de gripe aviária em aves em dez países das Américas, enfatizando a importância do controle da infecção em aves como principal medida para reduzir o risco para os seres humanos, bem como recomendando que os países reforçassem a vigilância da gripe sazonal e zoonótica nas populações animais e humanas (<https://www.paho.org/pt/noticias/17-1-2023-opas-emite-alerta-sobre-surtos-gripe-aviaria-em-aves-em-dez-paises-das-americas>).

Ademais, a Organização Mundial da Saúde (OMS) está monitorando os dados de infecção humana pelo vírus influenza zoonótico e, conforme o boletim publicado em 12 de maio de 2023, é informado que, de janeiro de 2003 a 24 de abril de 2023, na Região do Pacífico Ocidental, houve um total de 244 casos de infecção humana pelo vírus da gripe aviária A (H5N1). Destes casos, 136 foram fatais, resultando em uma taxa de letalidade de 56%. Entre 2 e 8 de junho, não foram registrados novos casos de infecção humana pela OMS nessa região. Globalmente, de janeiro de 2003 a 24 de abril de 2023, 874 casos de infecção humana por influenza aviária A (H5N1) foram relatados em 23 países. Destes 874 casos, 458 foram fatais, resultando em uma taxa de letalidade de 52% (https://cdn.who.int/media/docs/default-source/wpro---documents/emergency/surveillance/avian-influenza/ai_20230608.pdf?sfvrsn=5bc7c406_26).

No relatório da OPAS, de 17 de maio de 2023 (<https://www.paho.org/en/documents/epidemiological-update-outbreaks-avian-influenza-caused-influenza-ah5n1-region-america>), é citado que, a partir da semana epidemiológica (SE) 19 do ano de 2023, as autoridades agrícolas da Argentina, Bolívia, Brasil, Canadá, Chile, Colômbia, Costa Rica, Cuba, Equador, Estados Unidos da América, Guatemala, Honduras, México, Panamá, Peru, Uruguai e Venezuela detectaram surtos de vírus HPAI A(H5N1) em aves domésticas, aves domésticas e/ou selvagens e em mamíferos. Entre os mamíferos identificados, raposas vermelhas e gambás foram os mais frequentemente infectados na América do Norte, e focas na América do Sul. Adicionam que a detecção de surtos em 15

países da América Latina e Caribe é uma situação nunca registrada antes. Os surtos identificados estão localizados principalmente em áreas da rota aérea do Pacífico. Até o momento e desde a introdução da gripe aviária A (H5N1) nas Américas em 2014, três infecções humanas causadas pela gripe aviária A (H5N1) foram relatadas: a primeira nos Estados Unidos da América, relatada em 29 de abril de 2022, a segunda no Equador, notificada em 9 de janeiro de 2023, e a terceira no Chile, notificada em 29 de março de 2023.

De acordo com a OMS, até o momento, o risco de transmissão do vírus entre pessoas permanece baixo, porém recomenda que os países se mantenham vigilantes (<https://www.who.int/europe/news-room/questions-and-answers/item/avian-influenza-and-people>).

No Brasil, em 22 de maio de 2023, o Ministério da Agricultura e Pecuária declarou emergência zoonosológica em todo o território nacional, por meio da Portaria MAPA nº 587, de 22 de maio de 2023. Ademais, o Ministério da Agricultura confirmou no último dia 27/06, o primeiro caso de influenza aviária de alta patogenicidade (IAAP, vírus H5N1) em produção de subsistência, ou seja, de criação doméstica. O foco foi detectado no município de Serra, no Espírito Santo. Trata-se do primeiro foco detectado em aves domésticas em criação de subsistência desde a entrada do vírus no Brasil, no dia 15 de maio (<https://www.infomoney.com.br/economia/ministerio-da-agricultura-confirma-primeiro-foco-de-influenza-em-ave-de-producao-caseira-no-es/amp/>).

Por sua vez, em 26 de abril de 2023, o Ministério da Saúde enviou à Anvisa o Ofício nº 445/2023/SVSA/MS (2409968), contendo questionamentos sobre a possibilidade para a aprovação de Vacina contra Influenza Pandêmica. Nessa ocasião, a área técnica da ANVISA informou sobre a ausência de arcabouço regulatório para a autorização e eventual atualização destas vacinas influenza pandêmicas.

Feito breve relato, passo à análise.

2. ANÁLISE

Inicialmente, cumprimento a relatora pela completude do Voto e liderança na matéria, bem como o trabalho da área técnica, pela robustez já característica de nossas deliberações acerca das autorizações de vacinas e medicamentos para nossa população.

O vírus de influenza aviária de alta patogenicidade H5N1, responsável pelo recorde de casos de gripe aviária no mundo, está evoluindo rapidamente e acendeu o alerta de especialistas. Embora o risco de disseminação entre humanos permaneça baixo, o número crescente de registros entre mamíferos é **considerado preocupante**, de acordo com pesquisadores (<https://www.apm.org.br/o-que-diz-a-midia/cientistas-alertam-sobre-rapida-mutacao-do-virus-h5n1/#:~:text=O%20estudo%20diz%20que%20o,do%20v%C3%ADrus%20em%20seu%20c%C3%A9rebro>).

Segundo a agência reguladora norte-americana, a US-FDA, a influenza pandêmica (gripe) é uma ameaça significativa à saúde pública global e sua preparação foi reconhecida como uma **prioridade crítica local, nacional e mundial** (<https://www.fda.gov/vaccines-blood-biologics/safety-availability-biologics/pandemic-influenza-information>). A agência considera que desempenha **um papel crítico** na promoção do desenvolvimento e aumento da disponibilidade e acesso a produtos biológicos seguros e eficazes para preservar a saúde pública, controlando esta e outras ameaças emergentes de doenças infecciosas à saúde pública.

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 (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9784935/>).

A agência reguladora europeia de medicamentos, EMA, também aponta

aspectos importantes sobre o desenvolvimento de vacinas pandêmicas, destacando-se: 1) As vacinas contra a influenza são usadas para imunizar as pessoas contra um **vírus da influenza que está em circulação** entre a população e são um dos meios mais eficazes para prevenir que as pessoas fiquem doentes e para controlar a propagação da infecção; 2) Vacinas contra influenza pandêmica precisam ser **desenvolvidas especificamente contra a cepa do vírus que causa a pandemia**, e como a cepa do vírus da influenza que causa uma pandemia não é conhecida antes de uma pandemia ser iminente, **as vacinas contra a gripe pandêmica** só podem ser preparadas **após o início da pandemia** e a cepa exata do vírus da gripe responsável poder ser identificada; 3) As vacinas contra a **gripe sazonal** projetadas para fornecer proteção contra a gripe sazonal **não são usadas durante uma pandemia de influenza**, pois é improvável que forneçam proteção contra a gripe pandêmica (<https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/overview/public-health-threats/pandemic-influenza/vaccines-pandemic-influenza>).

Assim, a Comissão Europeia e a EMA implementaram procedimentos para **acelerar a avaliação e autorização de vacinas** para uso durante uma pandemia de influenza, existindo duas vias principais de autorização para vacinas contra influenza pandêmica, embora existam outras opções dependendo do nível de emergência: a) a autorização de comercialização da vacina de preparação para uma pandemia; b) o procedimento de emergência (<https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/overview/public-health-threats/pandemic-influenza/vaccines-pandemic-influenza>).

A primeira opção disponível na Europa 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. Utilizando essa via, quatro vacinas pré-pandêmicas já estão autorizadas nessa jurisdição e podem ser atualizadas para vacinas pandêmicas no caso de uma pandemia futura (Foclivia, Adjuvanrix (previously Pandemic influenza vaccine (H5N1) (split virion, inactivated, adjuvanted) GlaxoSmithKline Biologicals), Pandemic Influenza Vaccine H5N1 Baxter AG e Pandemic influenza vaccine H5N1 AstraZeneca (previously Pandemic influenza vaccine H5N1 Medimmune) (<https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/overview/public-health-threats/pandemic-influenza/vaccines-pandemic-influenza>)).

A segunda possibilidade prevista pela EMA para autorização de vacinas influenza pandêmicas é um procedimento de emergência que permite uma rápida aprovação para uma nova vacina em desenvolvimento, uma vez que a pandemia de influenza já tenha sido declarada. A EMA destaca que este tipo de autorização é mais rápido que as autorizações ordinárias, com tempo de análise ao redor de 70 dias (ao invés do tempo usual de 210 dias). No entanto, a EMA ressalta que o procedimento emergencial ainda é considerado mais lento do que a autorização de comercialização da vacina de preparação (pré-pandêmica) para uma vacina pandêmica (<https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/overview/public-health-threats/pandemic-influenza/vaccines-pandemic-influenza>).

Assim, inspirados na primeira opção oferecida pela EMA, considerando a celeridade que a possibilidade de uma pandemia deve prescindir e, ainda, tendo como base o legado deixado pelas experiências prévias da pandemia de COVID19 e da Monkeypox, a Segunda Diretoria propõe a abertura do presente processo regulatório de forma bastante alinhada às diretrizes do Guia da EMA *Guideline on Influenza Vaccines – Non-clinical and Clinical Modules*.

Ao avaliar o tema sob deliberação, encontro guardada, 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.

De acordo com artigo que analisa o recente entendimento do conteúdo jurídico sobre a norma da precaução no Direito Constitucional pátrio e na jurisprudência do Supremo Tribunal Federal (STF) (<https://jus.com.br/artigos/74478/a-aplicacao-da-norma-precaucao-pelo-supremo-tribunal-federal-principio-ou-regra>), o conceito precaução surge da inserção intrínseca da sociedade em um cenário de riscos.

Tal cenário demanda um acertado arsenal de controle e gestão dos riscos, ainda mais na sociedade contemporânea, em que surgem novos riscos cada vez mais imprevisíveis, incertos e inquantificáveis, demandando – em vez de ações mitigadoras posteriores ao seus impactos – um **conjunto de medidas mitigadoras precedentes ao dano**.

Entendo, senhores Diretores e Diretora relatora, que nossa deliberação de hoje está inteiramente assentada nessa premissa maior de nossa atuação - o princípio da precaução, aliado, sempre, à necessidade de acesso à saúde e de mitigação de eventuais riscos sanitários. Acredito que a pandemia da Covid-19 que enfrentamos, modéstia à parte, com grandeza institucional, tenha deixado transparente o que nos norteia.

No que se refere às emergências em saúde, há, nesse contexto, plena pertinência da atuação da Anvisa nas ações para o seu enfrentamento. A própria regra estruturante da ANVISA - Lei nº 9.782, de 1999, definiu como sua 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." (art. 6º).

Outrossim, tendo em vista o cenário atual em que se identifica enormes diferenças de preparação entre os Países, observam-se claros indicativos de **potenciais crises futuras**, como novos surtos infecciosos e eventos em saúde, o que requer que os países adotem as medidas que forem necessárias para prevenir, proteger, mitigar, responder e recuperar-se dessas eventuais crises e emergências.

Ademais, conforme lições aprendidas com as emergências em saúde decorrentes da Covid-19 e da Monkeypox, deve-se sempre ter em mente que a **velocidade da disseminação de agentes infecciosos é dependente de decisões rápidas** e da capacidade de escolha sobre as melhores medidas de controle. Portanto, a existência de um arcabouço normativo e operacional para enfrentamento a tais situações tem o condão de tornar a atuação regulatória mais eficiente frente à ocorrência de eventuais crises em saúde.

No contexto atual de globalização sem precedentes, em que os fluxos de pessoas e mercadorias entre países são intensos, há de se ressaltar que tal 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 cenário, desde a declaração da Emergência de Saúde Pública de Importância Internacional (ESPII) devido à disseminação do SARS-CoV-2, em 31 de janeiro de 2020, a Anvisa passou a elaborar e divulgar recomendações técnicas para prevenção e mitigação desse evento, assim como a definir e executar ações pertinentes à atuação de vigilância em saúde, o que permitiu o **acúmulo de experiências**, positivas e negativas, importantes à atuação regulatória.

Assim, entendendo a importância do legado decorrente do enfrentamento à pandemia de Covid-19 e da Monkeypox, a fim de que importantes iniciativas adotadas pela Anvisa e que contribuíram de forma significativa na promoção e proteção da saúde da população brasileira não se percam com o passar do tempo e possam se constituir em uma Política da Agência para preparação e atuação em emergências e crises em saúde e em situações de desabastecimento de produtos sujeitos à vigilância sanitária nos serviços de saúde, foi criada a "Comissão Técnica de Crises em Saúde", com o objetivo de capacitar a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa) para reagir a crises de saúde de forma rápida, eficiente e coordenada. A Comissão pretende formalizar algumas das estruturas e

processos que a Agência criou no enfrentamento à emergência de Saúde Pública de Importância Internacional (ESPII) para o 2019-nCoV e à emergência de Saúde Pública de Importância Internacional decorrente do surto de Monkeypox.

Nesse sentido, a abertura deste processo regulatório que dispõe sobre as condições e os procedimentos para o registro de vacinas influenza pré-pandêmicas, proposto pela Segunda Diretoria, ainda que não seja uma iniciativa da Comissão Técnica de Crises em Saúde, também vai ao encontro deste objetivo da Agência em **definir soluções regulatórias para enfrentamento célere de eventuais crises e emergências em saúde**, mesmo que ainda não estabelecidas no país, mas que potencialmente podem ocorrer, tendo como base o legado deixado pelas recentes pandemias que enfrentamos.

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 pandemia, uma vez que a atualização da vacina pré-pandêmica para uma vacina pandêmica é um procedimento bem mais rápido do que o registro, por exemplo, de uma vacina pela via ordinária de autorização ou mesmo de uma autorização emergencial, na qual a agência já possui experiência decorrente das pandemias recentes que enfrentamos. Além disso, a área técnica da Anvisa já dispõe de vasta experiência em processos de atualização de cepas influenza, o que traz confiança de uma análise célere para garantia de acesso à população de uma vacina pandêmica da forma mais rápida possível, mantidos os pilares primordiais de nossas análises, a qualidade, a segurança e a eficácia.

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, como sempre faço em meus Votos, reitero que é fundamental a conscientização do papel de cada cidadão brasileiro quanto à **importância da adesão aos esquemas vacinais disponíveis em todas as idades e situações**, para proteger não apenas a saúde individual, mas de toda a coletividade e melhorar o curso dos cenários epidemiológicos que podemos enfrentar.

Dentro desse contexto, a presente deliberação soma-se ao arsenal preventivo disponível à população brasileira para o combate de eventuais pandemias. Mas, para que a medida seja realmente efetiva, cabe a cada cidadão brasileiro fazer a sua parte: manter a vacinação em dia, de acordo com as orientações do Ministério da Saúde.

3. VOTO

Parabenizando novamente o trabalho da relatora, assim como da área técnica, incansável no cumprimento de sua missão em prol da viabilização do acesso a imunizantes de qualidade em nosso país, Voto por acompanhar, na íntegra, o Voto da relatora.



Documento assinado eletronicamente por **Alex Machado Campos, Diretor**, em 19/07/2023, às 14:58, 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 **2449193** e o código CRC **C4A4C303**.