

NOTA TÉCNICA Nº 472/2021/SEI/GGMED/DIRE2/ANVISA

Processo nº 25351.933392/2021-79

Manifestação em resposta ao Ofício SEI COVISA nº 7902/2021/SMS/COVISA da Prefeitura do Município de São Paulo.

1. Relatório

Trata-se de manifestação da Gerência Geral de Medicamentos e Produtos Biológicos em resposta ao Ofício SEI COVISA nº 7902/2021/SMS/COVISA da Prefeitura do Município de São Paulo, direcionada conjuntamente ao Ministério da Saúde, à Anvisa e ao Comitê Científico da Secretaria Estadual de Saúde de São Paulo, no qual consta solicitação de autorização excepcional e extraordinária, para antecipação da dose de reforço à todas as pessoas com mais de 18 anos que tomaram a última dose do esquema vacinal (segunda dose) há pelo menos 4 meses, a partir da data de 02 de dezembro de 2021.

2. Análise**2.1. Processo de autorização de vacinas contra COVID-19**

Em razão das declarações de emergência em saúde pública no Brasil pelo Ministério da Saúde e de pandemia pela Organização Mundial da Saúde (OMS) devido ao novo coronavírus, desde março de 2020 a Anvisa tem adotado ações regulatórias estratégicas para oferecer respostas imediatas e alinhadas às condutas de autoridades sanitárias internacionais, quanto às ações de enfrentamento da pandemia, envolvendo produtos e serviços sujeitos à vigilância Sanitária.

A Anvisa é uma agência reguladora de referência; tem assento nos principais fóruns de regulação internacionais na área de medicamentos (Coalização Internacional das Autoridades Reguladoras de Medicamentos - ICMRA; Conferência Internacional de Autoridades Reguladoras de Medicamentos - ICDRA; Conferência Internacional de Harmonização de Requisitos Técnicos para Fármacos de Uso Humano - ICH e Esquema de Cooperação em Inspeção Farmacêutica (PIC/S)).

Os pedidos de registro e de uso emergencial de vacinas avaliados pela agência levam em conta as melhores práticas da ciência regulatória. Dados de qualidade, segurança e eficácia são analisados com robustez e rigor técnico a fim de determinar se os benefícios de uma plataforma vacinal superam os riscos de sua utilização. (<https://www.gov.br/anvisa/pt-br/acessoainformacao/institucional/relacoes-internacionais/cooperacao>; <https://www.gov.br/anvisa/pt-br/acessoainformacao/institucional/relacoes-internacionais/convergencia-regulatoria>; <https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/noticias-anvisa/2020/anvisa-e-aprovada-para-cooperacao-em-inspecao-farmaceutica-2013-pic-s>).

As vacinas Covid-19 autorizadas pela Anvisa seja pela via da autorização de uso emergencial ou do registro sanitário passaram por um desenvolvimento acelerado, mas atenderam um processo rigoroso que inclui dezenas de milhares de participantes em estudos para gerar os dados não clínicos, clínicos e de fabricação necessários. A Agência fez e fará uma avaliação abrangente dessas informações enviadas por uma empresa ou entidade responsável pelas vacinas, de forma a permitir que a Anvisa emita uma autorização sanitária para uso de uma vacina. Para tanto, devem ser disponibilizadas as informações necessárias e adequadas para garantir qualidade, a eficácia e a segurança, possibilitando determinar que os benefícios conhecidos e potenciais superam os riscos conhecidos e potenciais da vacina.

2.2. Avaliação do cenário das vacinas

As vacinas contra a COVID-19, autorizadas pela Anvisa, têm sido usadas a cerca de 10 meses no Brasil e dados do mundo real demonstraram que as vacinas têm sido altamente eficazes no controle da pandemia. Nova onda de casos de COVID-19 e o surgimento da variante Ômicron, entretanto, tem perpetuado a crise mundial de saúde pública. Tal fato demanda considerações quanto à potencial necessidade e ao momento ideal para a aplicação de doses de reforço em populações já vacinadas. Ainda não se sabe se será necessário modificar as vacinas atualmente aprovadas para que venham a ser eficazes quanto à variante Ômicron.

A Organização Mundial da Saúde disse que evidências preliminares mostram

que a variante Ômicron pode representar mais risco para as pessoas adoecerem com o Covid-19 novamente após terem contraído o vírus anteriormente

Segundo publicado em 03/ 12/2021, pela revista The Lancet (Omicron SARS-CoV-2 variant: a new chapter in the COVID-19 pandemic), temos:

Após cerca de 23 meses desde o primeiro caso relatado de COVID-19 e após uma estimativa global de 260 milhões de casos e 5,2 milhões de mortes, uma nova variante de preocupação SARS-CoV-2, omicron, foi identificada. A omicron surgiu em um mundo exausto com a COVID-19, pois a pandemia causa impactos negativos generalizados na vida social, e bem-estar econômico. Embora as variantes de preocupação anteriores tenham surgido em um mundo no qual a imunidade natural de infecções por COVID-19 era o mais comum, esta quinta variante de preocupação surge em um momento em que a imunidade à vacina está aumentando no mundo.

O surgimento das variantes de preocupação alfa, beta e delta do SARS-CoV-2 foram associados a novas ondas de infecções. A variante delta continua a gerar novas ondas de infecção e permanece sendo a variante de preocupação dominante durante a quarta onda em muitos países. Preocupações com a redução da eficácia da vacina por causa de novas variantes mudaram a compreensão sob a COVID-19, acentuando a importância da vacinação em combinação com outras medidas de saúde pública existentes, em especial para a importância do uso das máscaras, a higienização das mãos e o distanciamento social.

(...)

As principais preocupações sobre a omicron incluem questionamentos quanto à possibilidade de ser mais infecciosa ou grave do que as outras variantes de preocupação e se pode escapar da proteção conferida pelas vacinas. Embora dados imunológicos e clínicos ainda não estejam disponíveis para fornecer evidências definitivas, podemos extrapolar pelo que se sabe sobre as mutações da omicron para fornecer indicações preliminares sobre transmissibilidade, gravidade e escape imunológico.

A Omicron tem algumas deleções e mais de 30 mutações, várias das que (por exemplo, 69-70del, T95I, G142D / 143-145del, K417N, T478K, N501Y, N655Y, N679K e P681H) se sobrepõem com aquelas nas variantes de preocupação alfa, beta, gama ou delta. Essas deleções e mutações são conhecidas por levarem a maior transmissibilidade, maior afinidade viral de ligação, e maior escape de anticorpos. Algumas das outras mutações da omicron com efeitos conhecidos conferem aumento de transmissibilidade e afeta a afinidade de ligação dos anticorpos. É importante ressaltar que os efeitos da maioria das mutações restantes da omicron não são conhecidas, resultando em um alto nível de incerteza sobre como a combinação completa de deleções e mutações afetarão o comportamento viral e a suscetibilidade imunidade natural, bem como a gerada pelas vacinas.

(...)

Até agora, a maioria das vacinas COVID-19 permaneceu eficaz na prevenção de COVID-19 grave, hospitalização e morte, para todas as variantes anteriores, porque essa eficácia pode ser mais dependente das respostas imunes das células T do que dos anticorpos. Estudos observacionais do Catar (n = 231 826) e Kaiser Permanente (n = 3 436 957) relataram eficácia da vacina de mais de 90% na prevenção de internações hospitalares durante a transmissão da variante delta, mesmo até 6 meses após a vacinação. Dados observacionais do estado de Nova York, EUA (n = 8.834.604) indicaram alta eficácia da vacina na prevenção de doenças graves em pessoas com mais de 65 anos, com vários níveis de proteção conferidos por diferentes vacinas - 95% para BNT162b2, 97% para mRNA-1273, e 86% para Ad26.COV2.S, com declínios mínimos na proteção 6 meses após a vacinação.

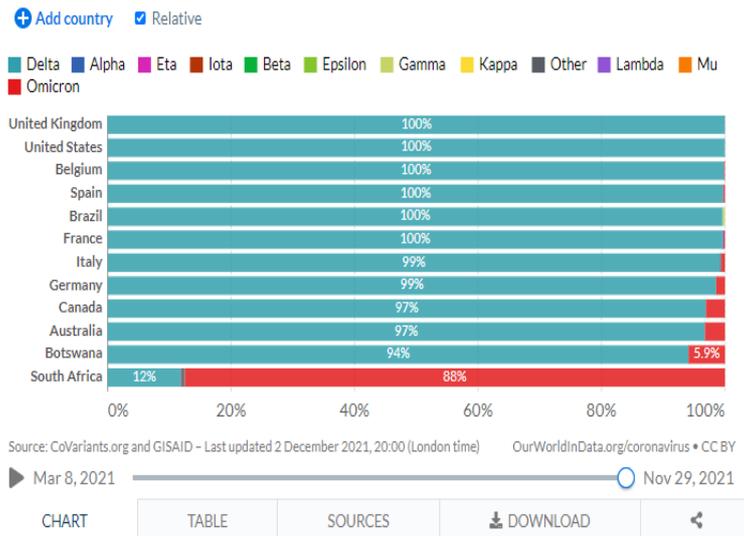
Em termos de diagnóstico, a variante omicron é detectável em plataformas de PCR amplamente utilizadas na África do Sul. Não há razão para acreditar que os atuais protocolos de tratamento da COVID-19 não seriam mais eficazes, com a possível exceção dos anticorpos monoclonais, para os quais os dados sobre a susceptibilidade da variante omicron ainda não estão disponíveis. É importante ressaltar que as medidas de prevenção de saúde pública existentes (uso de máscara, distanciamento físico, evitar espaços fechados, preferência ao ar livre e higiene das mãos) que permaneceram eficazes contra as variantes anteriores devem ser igualmente eficazes contra a variante omicron. (Tradução livre)

Neste contexto, é oportuno registrar também o número de sequências analisadas, discriminadas por grupo de variantes, nas últimas duas semanas. Registra-se que o gráfico pode não refletir a análise completa dos casos, uma vez que apenas uma fração de todos os casos é sequenciada. Segundo dados disponíveis no site *Our World in Data*, consultado em 03/12/21:

SARS-CoV-2 sequences by variant, Nov 29, 2021

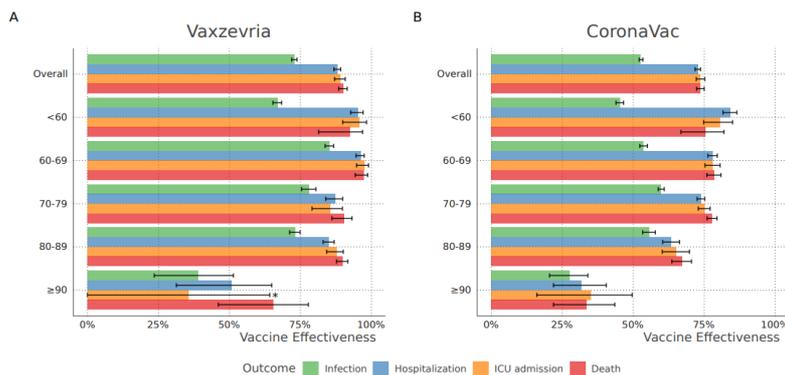
The number of analyzed sequences, broken down by variant group, in the last two weeks. This may not reflect the complete breakdown of cases since only a fraction of all cases are sequenced.

Our World
in Data



<https://ourworldindata.org/grapher/covid-variants-bar?country=AUS~ITA~CAN~GBR~USA~DEU~ESP~FRA~BEL~BWA~ZAF~AGO~BRA>

Segundo observado nos estudos de monitoramento realizados pela Fiocruz, há uma diminuição limitada na eficácia das vacinas contra hospitalização e morte, os primeiros resultados publicados demonstram a influência da idade na eficácia e duração da proteção da vacina AstraZeneca/Fiocruz e da vacina Coronavac.



<https://www.arca.fiocruz.br/bitstream/icict/49148/2/Silva%2c%20Thiago%20Cerqueira%20Influence%20of%20age....pdf>

Importante contextualizar que para atender às necessidades e aumentar a cobertura vacinal, diversos países têm adaptado suas estratégias de vacinação, por exemplo, no que diz respeito ao intervalo entre a primeira e a segunda dose, com base na situação epidemiológica, na circulação de variantes, e na evolução das evidências sobre a eficácia das vacinas contra as variantes.

Destaca-se que a decisão quanto ao uso de doses de reforço envolve diversos aspectos sanitários, epidemiológicos e de saúde pública. Entre eles, fatores como a redução natural da proteção induzida pelas vacinas com o passar do tempo, juntamente com a ineficiência na adesão da vacinação completa e a circulação do vírus e suas variantes podem provocar novas ondas da doença.

Nesse sentido, estudos observacionais, de efetividade e os conduzidos pelas empresas desenvolvedoras das vacinas, apontam que a vacinação de reforço, a depender do contexto epidemiológico, pode ser apropriada para indivíduos que receberam a vacinação primária (1). É importante frisar ainda que, até o momento, não há estudos conclusivos sobre a eficácia ou não das vacinas atualmente aprovadas frente à variante Ômicron.

Segundo a Organização Mundial da Saúde (OMS), as doses de reforço são administradas a uma população vacinada que completou o esquema primário de vacinação (atualmente uma ou duas doses da vacina COVID-19, dependendo da vacina). Na prática, o objetivo de uma dose de reforço é restaurar a eficácia da vacina, a partir de evidências de proteção clínica insuficiente (2). A OMS também reitera que a melhoria da cobertura vacinal na população com esquema completo deve ser priorizada em relação à vacinação de reforço.

Ressalta-se que o grau de diminuição da imunidade e a necessidade de doses

de reforço das vacinas podem diferir entre as vacinas autorizadas, as populações-alvo, as cepas do vírus SARS-CoV-2 em circulação, em particular as variantes de preocupação, como é o caso da variante Ômicron, e a intensidade da exposição e transmissão do vírus. Para algumas vacinas, indicações restritas de reforço foram incluídas nas bulas aprovadas por alguns países, tais como Austrália, Canadá, Estados Unidos, Reino Unido, União Europeia e outros.

Considerando que a maioria dos estudos sobre a duração da proteção ainda são estudos observacionais, faz-se necessário o aprofundamento dos estudos relativos à duração da proteção conferida pelas vacinas. Assim, ainda que as vacinas atualmente aprovadas pela Anvisa mantenham uma proteção satisfatória contra casos graves, o reforço vacinal poderá ser importante.

Os dados atuais sugerem que a imunidade humoral ao SARS-CoV-2 diminui e há uma redução na proteção contra a infecção após a vacinação ao longo do tempo, particularmente a partir de 6 meses após a vacinação primária. Os estudos científicos apontam que a administração de uma dose de reforço da vacina contra a COVID-19, 6 meses ou mais após a conclusão do esquema primário de vacinação, aumenta as respostas imunológicas e a proteção, particularmente em idosos, em que a diminuição da imunidade é mais pronunciada, reação conhecida como imunossenescência.

Nesse cenário, a aplicação de dose de reforço das vacinas pode aumentar a resposta imunológica e ampliar a imunidade contra as variantes do SARS-CoV-2 que suscitam preocupação. Estudos apontam correlação entre os níveis de anticorpos e a eficácia das vacinas de diferentes plataformas, como mRNA e vetor de adenovírus, como estratégias de reforço vacinal (3). Adicionalmente recentes estudos sugerem que as vacinações de reforço homólogas e heterólogas foram bem toleradas e resultaram em estímulo das respostas imunogênicas em adultos que completaram um regime primário de vacinação contra a COVID-19 (4).

2.3. Cenário internacional na segurança da aplicação de doses de reforço

No âmbito regulatório, é importante destacar que a utilização de vacinas conforme as condições aprovadas pela Agência Reguladora conta com o embasamento técnico e científico, além de facilitar o seu monitoramento e as ações de farmacovigilância, pois há envolvimento direto dos desenvolvedores das vacinas nesse processo.

As recomendações da Agência reguladora de medicamentos dos Estados Unidos, sobre a dose de reforço, referem não haver nova preocupação de segurança identificada até o momento para as vacinas de mRNA, pois consideraram que o padrão de sintomas sistêmicos foi muito semelhante em todos os grupos avaliados entre os diferentes esquemas vacinais (5).

Já a Agência Europeia de Medicamentos (EMA), destaca que o risco de doenças cardíacas inflamatórias ou outros efeitos colaterais muito raros após um reforço não é conhecido e deve ser monitorado cuidadosamente (6).

Até o momento, a Anvisa recebeu de três desenvolvedoras (Wyeth/Pfizer, Astrazeneca/Fiocruz e Janssen Cilag) os dados de segurança e imunogenicidade das doses de reforço após a vacinação primária.

A Agência do Reino Unido (MHRA) considera que os eventos adversos leves e comuns após uma dose de reforço são semelhantes aos eventos adversos após as 2 primeiras doses e reforça que existem dados limitados sobre os eventos adversos graves, como miocardite e pericardite após uma dose de reforço de vacinas de mRNA (7). O Departamento de Saúde australiano emitiu recomendação bastante semelhante (8).

Em 15 de novembro a MHRA, comunicou que a dose de reforço da vacina fornece mais de 90% de proteção contra COVID-19 sintomático em adultos com mais de 50 anos. Segundo essa autoridade, os achados mostraram que 2 semanas após receber uma dose de reforço, a proteção contra infecção sintomática em adultos com 50 anos ou mais foi de 93,1% naqueles com AstraZeneca como curso primário e 94,0% para Pfizer-BioNTech. Após um curso primário de vacinas AstraZeneca e Pfizer-BioNTech, a eficácia contra doenças sintomáticas parece diminuir com o tempo. No geral, a eficácia da vacina contra desfechos graves, como internação hospitalar, permanece alta por vários meses após a conclusão do curso primário, mas foi observada maior diminuição em adultos mais velhos e naqueles com condições médicas subjacentes em comparação com adultos jovens saudáveis.

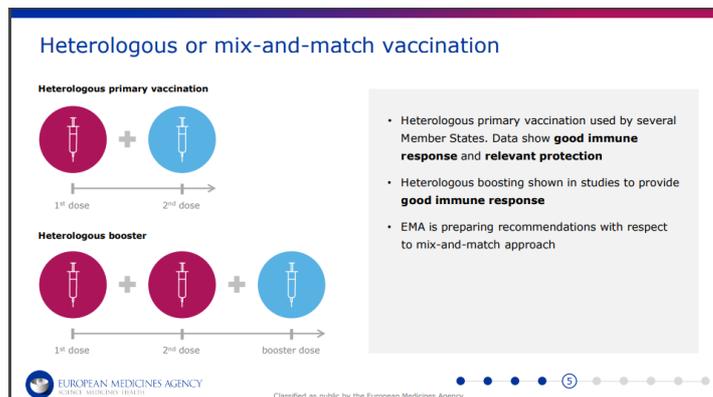
As empresas detentoras das autorizações das vacinas junto à Anvisa devem possuir sistemas de farmacovigilância implantados para monitorar continuamente a segurança das vacinas contra a COVID-19, conforme a legislação vigente (Resolução RDC nº 406/2020) que deve estar preparado para permitir rápida detecção e investigação de possíveis problemas de segurança relacionados aos seus produtos. Planos de Gerenciamento de Riscos são apresentados pelas empresas e aprovados pela Anvisa e norteiam as ações de farmacovigilância para cada produto.

A Anvisa, por sua vez, prioriza a avaliação de todas as notificações de suspeitas de eventos adversos relacionados às vacinas contra a COVID-19 de forma individual e oportuna, a fim de adotar as ações de minimização de risco que se façam necessárias, como emissão de comunicados de risco, alertas, carta aos profissionais, atualização das informações de segurança nas bulas das vacinas e interação com as sociedades científicas.

Conforme recente apresentação pública da Agência Europeia de Medicamentos (EMA, em sua sigla em inglês), as vacinas reduziram o impacto do vírus e permanecem como as ferramentas-chave para combater a pandemia, apesar da variante Delta, as vacinas permanecem eficazes, salvando milhares de hospitalização e morte. No entanto, ainda há mais a fazer, pois os casos de infecção estão aumentando na Europa e as hospitalizações estão crescendo, a maioria das hospitalizações e mortes são observadas em pessoas não vacinadas, mas algumas também estão vacinados, há evidências de que a proteção está diminuindo com o tempo, isso não é inesperado, e as pessoas podem precisar restaurar sua proteção com um reforço.

Na citada apresentação a EMA também pontuou que está preparando recomendações com respeito ao uso de vacinas heterólogas. Além disso, informou que os dados mostram que as doses de reforço restauram a proteção contra infecção, a doença e confere alto níveis de anticorpos. A maioria dos Estados-Membros da UE já está dando incentivando o uso de reforço, apresentou:

- Comirnaty e Spikevax: reforço aprovado de 6 meses após a segunda dose em adultos.
- Janssen: avaliação em andamento para reforço de 2 meses após a primeira dose em adultos.
- Dose extra de Comirnaty e Spikevax aprovado para pessoas com sistema imunológico gravemente enfraquecido de 12 anos e mais velho.



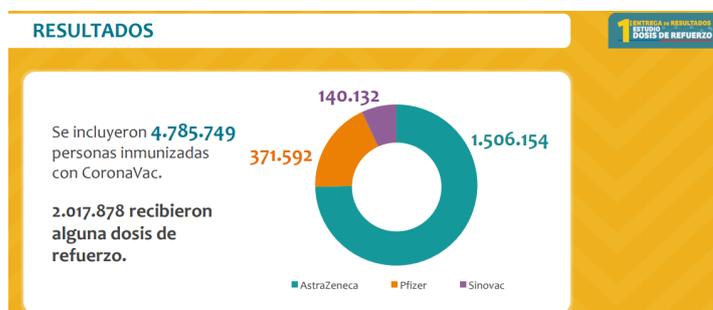
https://www.ema.europa.eu/en/documents/presentation/presentation-update-approved-candidate-covid-19-vaccines-therapeutics-m-cavaleri-ema_en.pdf

A Coalisão Internacional de Autoridades Reguladoras de Medicamentos (ICMRA), de que fazem parte as principais autoridades reguladoras de todo o mundo, tem discutido o uso de estratégias vacinais de reforço com doses homólogas e heterólogas e foi identificada a necessidade de discussão conjunta e compartilhamento de informações entre as autoridades reguladoras para melhor compreensão e subsidiar a tomada de decisão para cada país.

O Chile publicou o monitoramento populacional realizado pelo Ministério da Saúde daquele país, no qual relata uma diminuição significativa na eficácia da vacina para prevenir COVID-19, principalmente nos grupos que foram vacinados primeiro. Realizaram um estudo coorte que incluiu 11.201.635 pessoas, maiores de 16 anos, sem história de infecção por SARS-CoV-2 (confirmada ou C COVID-19, provável), quem recebeu Coronavac como seu esquema principal para imunização, a eficácia foi estimada para prevenir COVID-19, e hospitalização e proteção contra admissão em UTI e morte devido a COVID-19.

A eficácia do estudo do Chile foi calculada 14 dias após o recebimento da dose reforço com qualquer uma das vacinas disponíveis. Os resultados são independentes da idade, sexo, região de residência, presença de comorbidades e nacionalidade.

Os resultados foram expressos da seguinte forma:



https://www.minsal.cl/wp-content/uploads/2021/10/2021-10-07-EFECTIVIDAD-DOSIS-DE-REFUERZO_ESP.pdf



https://www.minsal.cl/wp-content/uploads/2021/10/2021-10-07-EFECTIVIDAD-DOSIS-DE-REFUERZO_ESP.pdf



https://www.minsal.cl/wp-content/uploads/2021/10/2021-10-07-EFECTIVIDAD-DOSIS-DE-REFUERZO_ESP.pdf

Do documento, versão 4.0, 2 de dezembro de 2021, publicado pelo Canadá, sobre as recomendações para a dose de reforço da vacina contra a COVID-19, destacamos os seguintes apontamentos: o intervalo entre as doses da vacina deve considerar fatores de risco para exposição (incluindo epidemiologia local e circulação de variantes de preocupação) e risco de doença grave de infecção por COVID-19 (disponível em https://www.health.gov.on.ca/en/pro/programs/publichealth/coronavirus/docs/vaccine/COVID-19_vaccine_third_dose_recommendations.pdf).

A OMS reforça que a segurança e a reatogenicidade da vacinação de reforço, incluindo o reforço heterólogo, ainda precisam ser estudadas em maior escala (9).

2.4 Cenário das vacinas aprovadas no Brasil

- Comirnaty (Wyeth/Pfizer)

A empresa detentora do registro da vacina Comirnaty, a Wyeth/Pfizer, solicitou a alteração da posologia da sua vacina junto à Anvisa, a fim de incluir em bula a possibilidade de utilização de uma terceira dose, ou dose de reforço homóloga, após seis meses da imunização de indivíduos que tenham completado o esquema primário de vacinação com a mesma vacina.

Tal solicitação foi justificada a partir de dados de estudos científicos que demonstram a diminuição do nível de anticorpos neutralizantes e evidências de diminuição de eficácia contra a Covid-19 após 6 meses da imunização primária.

A proposição de dose de reforço em adultos para a vacina Comirnaty está suportada por dados clínicos interinos provenientes do estudo clínico principal de fase 1 / 2 / 3 que forneceu evidências para a aprovação do registro da vacina. Participantes adicionais foram incluídos no estudo clínico conduzido pela Pfizer, os quais receberam a terceira dose

aproximadamente seis meses após a imunização primária, para fins de avaliação de eficácia e segurança.

Considerando que ainda não há todas as provas requeridas, a empresa detentora do registro da vacina Comirnaty, Wyeth Indústria Farmacêutica Ltda, deverá enviar à Anvisa os dados complementares de segurança e adicionais de efetividade e de monitoramento, solicitados em termo de compromisso vinculado à aprovação condicional da inclusão da dose de reforço.

A alteração nas informações da bula para recomendar o uso da Comirnaty como dose de reforço, em esquema homólogo para indivíduos acima de 18 anos, após 6 meses da conclusão do esquema primário de vacinação com esta mesma vacina, foi aprovada condicionalmente, pela Anvisa em 24/11/2021. Aprovação semelhante também ocorreu em várias agências reguladoras de referência, como nos Estados Unidos (FDA), Canadá (Health Canada), TGA (Austrália) e Reino Unido (MHRA), com recomendação de uso em seus programas nacionais de vacinação.

- Vaxzevria (AstraZeneca/Fiocruz)

Dados de um pequeno estudo preliminar sugeriu que Vaxzevria (AstraZeneca/Fiocruz), quando usada como um reforço, aumenta as respostas imunes humoral e das células T, e é bem tolerada. Entretanto, esse estudo tem limitações e há necessidade de complementações das informações, a partir dos estudos em andamento.

A Astrazeneca protocolou em 17/11/2021 na Anvisa a alteração da posologia para utilização de uma dose de reforço após seis meses da segunda dose da mesma vacina, em esquema de dose de reforço homólogo. Este pedido está em análise na Anvisa.

- Vacina Covid-19 (recombinante) - Janssen

Em 20/10/2021, a autoridade reguladora dos Estados Unidos (FDA) aprovou o uso de uma dose de reforço para a vacina Janssen COVID-19 para indivíduos com 18 anos de idade ou mais e que receberam a dose primária da vacina. A empresa Janssen protocolou na Anvisa, em 19/11/2021, a alteração na posologia aprovada para utilização de uma dose de reforço após dois meses da vacinação primária com a vacina Janssen, sendo esquema de reforço homólogo; a empresa também solicitou aprovação para uso da sua vacina, após a vacinação primária com a vacina Comirnaty (Wyeth/Pfizer), sendo esquema de dose de reforço heterólogo. Este pedido está em análise pela área técnica da Anvisa.

- Coronavac/Instituto Butantan

Em 27/08/2021, a Anvisa solicitou ao Instituto Butantan informações sobre o andamento dos estudos científicos ou regulatórios que possam subsidiar a doses de reforço ou revacinação com a sua vacina. Até o momento, não há protocolo na Anvisa para avaliação da dose de reforço da Coronavac. Apesar da ausência de dados regulatórios para inclusão em bula de alegação sobre a necessidade de revacinação com a Coronavac, o reforço vacinal para COVID-19 tem sido uma estratégia importante para a vacinação com esse tipo de tecnologia, conforme já sugerido pela Anvisa em 18/08/2021.

1.5 Recente Publicação Científica

Em 02/12/2021, foi publicado na revista The Lancet, artigo científico sob o título: *Safety and immunogenicity of seven COVID-19 vaccines as a third dose (booster) following two doses of ChAdOx1 nCov-19 or BNT162b2 in the UK (COV-BOOST): a blinded, multicentre, randomised, controlled, phase 2 trial.*

No contexto atual, ainda que este estudo tenha limitações, é importante fazer algumas considerações sobre esse artigo, os quais são:

1. Trata-se de publicação científica de peso. Entretanto, para a Anvisa estar apta a validar os dados e os resultados dentro dos parâmetros regulatórios internacionalmente exigidos, é necessário que a Agência tenha acesso ao relatório completo do estudo;
2. Um estudo clínico fase 2 que traz informações menos robustas quanto a segurança. mas quanto a imunogenicidade;
3. Os dados foram relevantes e demonstram que a vacinação heteróloga de reforço para quem recebeu a vacina da Astrazeneca tem resultados de imunogenicidade cerca de 10 vezes mais potentes. Entretanto, para a vacinação heteróloga com vacina AZ para quem recebeu a vacina Pfizer como esquema primário, não foi demonstrado ter resposta melhor, de modo que esses resultados indicam no momento que, para a Pfizer, o melhor reforço é o homólogo;
4. A imunidade gerada pela Pfizer claramente mais significativa que a da AZ, isso não é novidade. Entretanto, o número de vacinados observados é pequeno com protocolo primário AZ/AZ e reforço homólogo (n=100) para alegar que esse esquema não funcionou;

5. É importante levar em consideração o debate de um possível decaimento mais lento de títulos de anticorpos para a vacina AZ;
6. Os resultados demonstram que a imunogenicidade do reforço de terceira dose homóloga ou heteróloga com todas as vacinas testadas foi superior ao controle, independentemente de qual vacina foi recebida no curso primário. Em relação ao aumento da resposta à dose de IgG, é importante reconhecer que, até o momento, não há uma correlação estabelecida ou bem definida de proteção em longo prazo;
7. Todas as vacinas que aumentaram a imunidade o fizeram em pessoas mais velhas e mais jovens; no entanto, houve diferenças marcantes na resposta entre vacinas de reforço específicas, consistentes com outros dados de estudos não randomizados;
8. Vacinados com Pfizer/Pfizer apresentaram aumento na imunogenicidade com reforço de AZ, Janssen e Moderna em 7 e 28 dias após reforço, e resposta celular aumentada com reforço de Pfizer, AZ, Janssen, Moderna e CVn com 28 dias. Melhor perfil de resposta foi de novo com reforços de mRNA e adenovírus. Reações moderadas e graves no reforço com AZ e Janssen, A É importante observar que reforço homólogo foi positivo na resposta e na segurança;
9. Os dados obtidos 3 meses e 1 ano após a terceira dose fornecerão mais informações sobre o impacto das terceiras doses na proteção de longo prazo e na memória imunológica;
10. O curto intervalo para a dose de reforço também pode significar que o impacto nas células T e na memória imunológica pode ser menor do que se intervalos de dose mais longos tivessem sido usados. Essa possibilidade ainda está sendo investigada em uma emenda do ensaio que ofereceu a terceira dose para pessoas que receberam a vacina de controle anteriormente. A faixa etária do estudo (recrutando apenas pessoas > 30 anos) limita a generalização para populações mais jovens, o que pode ser particularmente relevante no que diz respeito à reatogenicidade, que geralmente era inversamente proporcional à idade.

1.6. Recomendações da ANVISA já aprovadas em 24/Nov/21

Esclarece-se que não compete à Anvisa autorizar, ou não, a antecipação da dose de reforço de vacinas contra COVID-19, de modo que esta Gerência Geral oferece os subsídios da presente nota e transmite as recomendações já aprovadas no último dia 24 de novembro de 2021, durante a 18ª Reunião Extraordinária Pública da Diretoria Colegiada (Dicol).

Considerando a decisão já tomada pelo Ministério da Saúde para ampliar a dose de reforço para todos os indivíduos com 18 anos ou mais, antes mesmo que fossem concluídas as análises, ou mesmo submetidos pedidos de alteração de bula pelas desenvolvedoras das vacinas, resta portanto, que a decisão foi proferida em desacordo com a posologia presente nas bulas aprovadas pela Anvisa, e por consequência com impacto sanitário no monitoramento e na farmacovigilância das vacinas contra a COVID-19 em uso no Brasil.

Tendo em vista que, até o momento, os dados científicos avaliados e aprovados pela Anvisa permitem a utilização pela população de dose de reforço homóloga da vacina Comirnaty, após 6 meses da conclusão do esquema primário de vacinação, é necessário que a Anvisa, dentro dos seus limites de atuação e conhecimento, pondere sob a forma que a dose de reforço seja aplicada, buscando mitigar potenciais impactos na segurança e monitoramento das vacinas utilizadas no programa de dose de reforço adotado pelo Ministério da Saúde.

Neste contexto, em cumprimento à missão da Agência e para aprimorar o Plano Nacional de Vacinação contra a Covid-19, as seguintes recomendações foram dadas ao Ministério da Saúde:

1. adoção de um programa adicional para o monitoramento e farmacovigilância do uso da vacinação em descordo com a bula;
2. estabelecer monitoramento para os diferentes esquemas vacinais adotados no Brasil;
3. manutenção dos estudos conduzidos pela Fiocruz referentes ao monitoramento das vacinas, incluindo os diferentes esquemas vacinais atualmente adotados no país;
4. criação de mecanismos para a realização do monitoramento pós-distribuição e pós-uso das vacinas nos novos esquemas vacinais;
5. acompanhamento pelo Programa Nacional de Imunizações (PNI) das doses de reforço aplicadas das vacinas contra a COVID-19;
6. realização de monitoramento contínuo considerando os riscos e os benefícios da estratégia adotada, devendo ter atenção especial para as reações adversas graves como: síndrome de trombocitopenia, síndrome de Guillain Barré e linfadenopatia, bem como o risco de miocardite e pericardite após recebimento da vacina de mRNA;

7. monitoramento quanto às reações adversas raras e muito raras após um reforço, uma vez que essas ainda não são conhecidas;
8. adiamento, por precaução, da dose adicional de vacina de mRNA em indivíduos que tiveram miocardite ou pericardite após qualquer dose anterior da vacina de mRNA, até que mais informações estejam disponíveis. A mesma medida também deve ser adotada para todas as vacinas, no caso do vacinado ter apresentado evento adverso grave após qualquer dose anterior;
9. avaliação se há contraindicação médica para a dose de reforço, considerando as características intrínsecas e as reações adversas de cada tipo de vacina;
10. considerar as atualizações dos estudos sobre a eficácia em longo prazo da dose de reforço, uma vez que ainda é desconhecido o tempo adicional de proteção que a dose extra conferirá, nos diferentes esquemas vacinais;
11. adoção de procedimentos para revisões contínuas quando estiverem disponíveis informações adicionais sobre a eficácia, segurança e imunogenicidade das doses de reforço de vacinas COVID-19s;
12. prestação de orientações aos serviços de saúde e aos cidadãos sobre os novos esquemas vacinais adotados, bem como sobre como notificar queixas técnicas e eventos adversos a eles relacionados;
13. comunicação eficiente e objetiva para os profissionais de saúde e população. Todos precisam ser informados sobre as diferentes doses de reforço das vacinas COVID-19, com comunicação clara quanto ao que é conhecido e desconhecido, bem como quais são os riscos e benefícios de uma dose adicional;
14. Coordenação junto aos estados e municípios para harmonização de procedimentos e captação de sinais de interesse para farmacovigilância e monitoramento do perfil das reações adversas;
15. reavaliar a manutenção da padronização generalizada para o intervalo de 5 meses entre a última dose do esquema primário e a dose de reforço;
16. avaliação dos benefícios e dos riscos da incorporação dos esquemas de dose de reforço propostos pelas desenvolvedoras das vacinas, até que a Anvisa decida os protocolos referentes à inclusão da dose de reforço nas bulas da vacina da Janssen Cilag e da vacina Vaxzeria (Astrazeneca/Fiocruz).

Ademais, considerando a decisão que já havia sido tomada pelo Ministério da Saúde, no caso de aplicação de doses de reforço independente da bula aprovada, ainda em 24 de novembro do presente ano, a Anvisa recomendou o seguinte esquema:

- 1- Considerando a aprovação da Anvisa para a inclusão da dose de reforço na bula da vacina Cominarty, reafirmamos que seja adotada a aplicação da vacina homóloga para o esquema da vacinação de reforço referente ao esquema primário da vacina Cominarty, conforme aprovação da Anvisa.
- 2- Considerando a decisão da Anvisa de aprovar a dose de reforço da vacina da Pfizer, a resposta imunogênica da vacina mRNA, a recomendação de outros países da vacina de mRNA como dose de reforço, independente da vacinação primária, e os estudos científicos sobre a efetividade da vacina, e até que novas evidências contra indiquem, quando for necessário usar uma vacina heteróloga, a vacina Comirnaty (Wyeth/Pfizer), é a recomendação preferencial como dose única de reforço, independentemente da vacina contra a COVID-19 primária usada.
- 3 - Considerando a responsabilidade e os compromissos dos desenvolvedores das vacinas, as ações da Anvisa já adotadas pela farmacovigilância para os esquemas vacinais primários, bem como a recente aprovação da FDA para a aplicação de uma dose de reforço ao esquema primário da vacina da Janssen, e até que a Anvisa decida os dois protocolos já submetidos à Agência para a inclusão da dose de reforço na bula da vacina da Janssen e da vacina da Astrazeneca/Fiocruz, recomenda-se, preferencialmente, as vacinas conforme o esquema homólogo proposto pelos desenvolvedores para os esquemas da vacinação de reforço referentes ao esquema primário das vacinas da Astrazeneca/Fiocruz e Janssen;
- 4 - Considerando a recomendação desta Agência emitida em 18/08/2021, vacina de vírus inativado avaliada pela Anvisa teve de eficácia vacinal relativamente menor em comparação com as vacinas de mRNA, a resposta imunogênica da vacina mRNA, que essa tecnologia foi a mais relatada nas publicações científicas, bem como nas decisões das autoridades internacionais para o uso do esquema heterólogo e que, até momento, o Instituto Butantan não protocolou e não tem a bula aprovada para a posologia de dose de reforço com a sua própria vacina, recomenda-se preferencialmente, vacina heteróloga da tecnologia mRNA aprovada pela Anvisa, para o esquema da vacinação de reforço referente ao esquema primário da vacina Coronavac.

As questões primordiais e centrais das recomendações da Anvisa para a vacinação da dose de reforço no Brasil estão centradas na necessidade do amplo

monitoramento e farmacovigilância e que as decisões estejam sustentadas na avaliação de robustos dados de eficácia e segurança. .

3. Conclusão

Até o momento, a Anvisa não recebeu e nem avaliou dados para fins regulatórios que sustentem o uso seguro e generalizado de doses de reforço no intervalo de 4 (quatro) meses para todas as vacinas autorizadas e em uso no Brasil. Neste momento, não temos como nos pronunciar que os benefícios superam os riscos para o uso de reforço no intervalo de 4 meses para todos os adultos com 18 anos ou mais, independente da vacina ofertada e do esquema vacinal primário.

Ainda que tenhamos acesso a publicações científicas, bem como informações gerais sobre decisões de outras autoridades reguladoras, os dados da forma como se encontram disponíveis não são suficientes para fins da adoção e reprodução pela Anvisa. Os dados dos estudos aqui citados podem vir a auxiliar o Programa Nacional de Imunizações quanto a flexibilidades quando da decisão da aplicação de terceiras doses heterólogas ou homólogas.

Como medida de aprimoramento do controle sanitário e proteção de saúde pública, reiteramos o apoio a todas as ações de saúde pública que visam a ampliação da vacinação contra a Covid-19 no país, pois as vacinas aprovadas pela Agência são a forma mais eficaz de controlar a disseminação do Sars-Cov-2, incluindo a prevenção das consequências mais graves da COVID-19, como número de hospitalizações e óbitos.

Bibliografia:

- Alasdair P S Munro, Leila Janani, Victoria Cornelius, Parvinder K Aley, Gavin Babbage, Prof David Baxter, et al in Safety and immunogenicity of seven COVID-19 vaccines as a third dose (booster) following two doses of ChAdOx1 nCov-19 or BNT162b2 in the UK (COV-BOOST): a blinded, multicentre, randomised, controlled, phase 2 trial. Lancet. Disponível em: [www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736\(21\)02717-3/fulltext#seccestitle210](http://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(21)02717-3/fulltext#seccestitle210) Acessado em 03/12/2021
- Krause PR, Fleming TR, Peto R. Considerations in boosting COVID-19 vaccine immune responses. Lancet. 2021;398:1377–1380. Disponível em: [https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736\(21\)02046-8/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(21)02046-8/fulltext) Acessado em 22/11/2021.
- WHO. Interim statement on booster doses for COVID-19 vaccination. Disponível em <https://www.who.int/news/item/04-10-2021-interim-statement-on-booster-doses-for-covid-19-vaccination>. Acessado em 22/11/2021.
- Robert L. Atmar, M.D. et al. Pré-Print. Heterologous SARS-CoV-2 Booster Vaccinations – Preliminary Report. Disponível em: <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2021.10.10.21264827v1.full.pdf>. Acessado em 22/11/2021.
- Robert L. Atmar, M.D. et al. Pré-Print. Heterologous SARS-CoV-2 Booster Vaccinations – Preliminary Report. Disponível em: <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2021.10.10.21264827v1.full.pdf>. Acessado em 22/11/2021.
- DMID 21-0012 - Heterologous Platform Boost Study. Presented at the Vaccines and Related Biological Products Advisory Committee October 14-15, 2021 Meeting Presentation. Disponível em: <https://www.fda.gov/media/153128/download>. Acessado em 24/11/2021.
- European Medicines Agency. Comirnaty and Spikevax: EMA recommendations on extra doses and boosters. Disponível em: <https://www.ema.europa.eu/en/news/comirnaty-spikevax-ema-recommendations-extra-doses-boosters> . Acessado em 23/11/2021.
- MHRA statement on COVID-19 booster vaccines. Regulatory updates by the MHRA today on the COVID-19 booster vaccine programme for winter 2021 to 2022. Disponível em: <https://www.gov.uk/government/news/mhra-statement-on-covid-19-booster-vaccines> . Acessado em 24/11/2021.
- Australian Government. Department of Health. COVID-19 booster vaccine advice. Disponível em: <https://www.health.gov.au/initiatives-and-programs/covid-19-vaccines/getting-your-vaccination/booster-doses>. Acessado em 23/11/2021.
- WHO 04/10/2021 - Interim statement on booster doses for COVID-19 vaccination. Disponível em: <https://www.who.int/news/item/04-10-2021-interim-statement-on-booster-doses-for-covid-19-vaccination>. Acessado em 24/11/2021.



Documento assinado eletronicamente por **Patricia Kott Tomazett, Assessor(a)**, em 03/12/2021, às 18:35, 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.



Documento assinado eletronicamente por **Gustavo Mendes Lima Santos, Gerente-Geral de Medicamentos e Produtos Biológicos**, em 03/12/2021, às 18:36, 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 **1696650** e o código CRC **2B42632B**.