

VOTO Nº 148/2021/SEI/DIRE2/ANVISA

Processos nº 25351.905522/2021-83 e 25351.901142/2021-70

Expedientes nº 297923621-3, 166701221-4 e 166644121-8.

Manifestação técnica relativa à análise risco-benefício da vacina Covid-19 Coronavac, após a avaliação dos dados dos estudos de imunogenicidade previstos no termo de compromisso firmado entre a Anvisa e o Instituto Butantan, e à solicitação do Instituto Butantan para alteração das condições autorizadas para uso emergencial da vacina Coronavac ampliando o seu uso para a população pediátrica acima de 3 anos de idade.

Área responsável: Gerência Geral de Medicamentos e Produtos Biológicos -GGMED

Relator: Meiruze Sousa Freitas

1. Relatório

Inicialmente, refiro-me a uma avaliação técnica relativa à manutenção dos benefícios versus riscos relacionados ao processo que trata da Autorização Temporária de Uso Emergencial (AUE), em caráter experimental, da vacina Coronavac aprovada pela Diretoria Colegiada em reuniões extraordinárias públicas, ocorridas nos dias 17 e 22 de janeiro de 2021. Em tempo, essa avaliação abordará, essencialmente, **a avaliação dos dados dos estudos de imunogenicidade previstos no Termo de Compromisso (TC)** firmado entre a Anvisa e o Instituto Butantan, as publicações científicas, o cenário internacional e demais dados epidemiológicos da pandemia.

Também será abordada a avaliação do aditamento realizado pelo Instituto Butantan (IB) ao processo inicial Datavisa nº 25351.821027/2021-12, expediente nº 297923621-3, referente à **alteração da autorização temporária de uso emergencial, em caráter experimental, da vacina Coronavac, no que tange à ampliação do seu uso para população pediátrica a partir de 3 anos de idade.**

Atualmente, a vacina Coronavac está aprovada para uso emergencial em adultos a partir de 18 anos de idade, e na presente petição o Instituto Butantan solicita a ampliação de uso da vacina para a população pediátrica acima de 3 anos de idade.

Para este pleito, ora em análise, foi solicitada a manifestação da Gerência de Produtos Biológicos – GPBIO e da Gerência Geral de Monitoramento de Produtos Sujeitos a Vigilância Sanitária - GGMON.

2. Análise**II.1 - Da avaliação técnica relativa à manutenção dos benefícios versus riscos - AUE da vacina Coronavac**

Para ilustrar o tema, destaco que incidem questões relevantes e secundárias no processo que podem impactar na autorização de uso emergencial da vacina Coronavac, sobre as quais trago esclarecimentos para apreciação desta Diretoria Colegiada.

Inicialmente, destaco que o uso da vacina Coronavac tem contribuído para a diminuição dos danos da pandemia, confirmando que a decisão da autorização de uso emergencial, concedida em 17 de janeiro de 2021, favoreceu a redução significativa da hospitalização e óbitos da população vacinada. Entretanto, há necessidade de fazer algumas correções no rumo na autorização temporária de uso emergencial (AUE), em caráter experimental, da vacina. Neste contexto, considerando a natureza da autorização de uso emergencial e o conhecimento atual, indico essa revisão de ofício da avaliação técnica quanto à manutenção do benefício versus risco da vacina.

No contexto da relação benefícios versus riscos, em 17 de janeiro de 2021, com o respaldo da Procuradoria Federal junto à Anvisa, condicionamos a autorização de uso

emergencial da vacina Coronavac à celebração de **Termo de Compromisso entre a Agência e o Instituto Butantan** (documento SEI nº 1299264). Ficou determinado que até o dia **28 de fevereiro de 2021** os resultados dos estudos de imunogenicidade deveriam ser apresentados à ANVISA, por meio de aditamento ao processo, complementando, portanto, o conhecimento quanto à imunidade conferida aos voluntários que receberam a vacina na etapa fase III de desenvolvimento clínico. Complementarmente, ficou estabelecido no Termo que seria concedida prorrogação de prazo, uma única vez, por meio de exigência, para cumprimento pelo Butantan.

A informação exigida é essencial para indicar a resposta imunológica nos indivíduos vacinados. Naquele momento, para superar a ausência dos estudos de imunogenicidade, consideramos: i) os resultados preliminares da imunogenicidade nos ensaios clínicos fase I e fase II; ii) a avaliação qualitativa da presença de anticorpos nas amostras biológicas dos voluntários participantes dos ensaios clínicos fase III; iii) as avaliações quanto às boas práticas de fabricação, à qualidade, segurança e eficácia global de 50,39%; iv) o plano de minimização de risco; v) o programa de monitoramento; e vi) as obrigações do responsável técnico e legal e do Presidente do Instituto Butantan de apresentar os estudos de imunogenicidade estabelecidos no Termo de Compromisso. Nessa direção, repise-se que a apresentação dos estudos de imunogenicidade não foi desobrigada pela Agência quando da Autorização Emergencial, mas tão somente foi flexibilizada a sua apresentação.

Próximo ao fim do prazo estabelecido, o Butantan informou que estava com dificuldades de cumprir o Termo de Compromisso e solicitou prorrogação de prazo. Assim, a Anvisa publicou em 12 de março de 2021 o **1º Termo Aditivo ao Termo de Compromisso** (1363306) que teve como objeto a prorrogação do prazo até **10 de maio de 2021**, para apresentação pelo Instituto Butantan de dados e provas adicionais como requisito para validade da concessão pela Anvisa de autorização temporária de uso emergencial, em caráter experimental, da vacina Coronavac.

No dia 23 de abril de 2021, a Gerência de Produtos Biológicos (GPBIO) enviou ofício nº 1561339219 ao IB reiterando a necessidade e solicitando previsão de submissão dos dados faltosos. Em 30 de abril de 2021, em resposta ao ofício o Instituto Butantan protocolou os aditamentos nº 166701221-4 e 166644121-8.

Em 08 de junho de 2021, por meio do DESPACHO Nº 806/2021/SEI/DIRE2/ANVISA, a Segunda Diretoria indagou a Gerência Geral de Medicamentos a respeito do cumprimento dos condicionantes estabelecidos para o Instituto Butantan, conforme Termo de Compromisso celebrado entre o Instituto Butantan e Anvisa (documento SEI nº 1299264), bem como o seu Termo Aditivo (documento SEI nº 1363306).

Em atenção ao despacho supracitado, a GPBIO/GGMED emitiu em 24 de junho de 2021 a NOTA TÉCNICA Nº 77/2021/SEI/GPBIO/GGMED/DIRE2/ANVISA, conforme se segue:

"II. ANÁLISE

Com relação ao cumprimento do termo de compromisso firmado com a Anvisa, conforme documentação encaminhada no expediente nº 1666441/21-8, foram apresentados como anexo 01 o Relatório de resposta imune humoral induzida pela vacina adsorvida (COVID-19) inativada no estudo COV-02-IB, e como anexo 02 a análise exploratória da resposta imune celular induzida pela formulação vacinal Coronavac. A análise desses documentos consta no Relatório de análise de imunogenicidade - GPBIO (1503128).

As principais conclusões da análise dos dados apresentados são as seguintes:

- *Foram apresentados dados limitados, em relação ao tempo de avaliação e tamanho de amostra, sobre a imunogenicidade induzida pela vacina do estudo fase 3. Resultados que demonstrem qual é o perfil de decaimento do título de anticorpos ao longo do tempo são importantes e ainda aguardados. Ainda é esperado que o Instituto Butantan apresente os resultados de imunogenicidade em participantes vacinados que tiveram a Covid-19 durante o estudo. Esses resultados irão contribuir para o conhecimento e possível definição de correlatos sorológicos de proteção.*
- *Os dados de imunogenicidade apresentados demonstram que a vacina induz títulos baixos de anticorpos. O acompanhamento no estudo fase 2, com avaliação dos títulos de anticorpos 6 meses após a segunda dose da vacina mostrou que há diminuição expressiva no título de anticorpos ao longo do tempo. A análise desses dados tem limitação quanto possibilidade de se concluir sobre a duração de proteção devido à ausência de correlatos imunes de proteção para vacinas Covid. Apesar das limitações para conclusões sobre duração da proteção e eficácia, a demonstração de diminuição dos títulos até o mês 6 de acompanhamento é preocupante, considerando*

que existem dados que evidenciam um papel protetor para anticorpos neutralizantes do soro contra infecção por SARS-CoV-2 e que demonstram que o nível de neutralização é altamente preditivo de proteção imunológica (1, 2, 3). Os dados de eficácia atualizados do estudo fase 3, referentes ao período do estudo controlado, ainda mascarado e os dados de acompanhamento dos participantes após a quebra de cegamento serão muito importantes para aumentar o entendimento sobre o perfil de proteção conferido pela vacina Coronavac, quanto à taxa de eficácia por faixas etárias, para prevenção de casos graves e óbitos por Covid-19 e duração de proteção.

- A GPBIO entende que, na ausência de dados de estudos clínicos ou epidemiológicos que demonstrem perda de eficácia da vacina Coronavac ao longo do tempo, deve-se aguardar a apresentação dos dados adicionais do estudo clínico de Fase 3 COV-02-IB, ou disponibilização de outros dados clínicos ou epidemiológicos confiáveis que, em conjunto com os dados de imunogenicidade disponíveis, poderão permitir uma avaliação e conclusão, com fundamentação científica, sobre a necessidade e possibilidade de utilização de uma terceira dose da vacina Coronavac. Ressaltamos que o Instituto Butantan informou que apresentaria até 30 de junho de 2021 um relatório com dados adicionais de eficácia e segurança referente a acompanhamento de participantes, e que os resultados de imunogenicidade, apesar de preocupantes, não são suficientes para estabelecer a eficácia ou perda de eficácia da vacina. Dados sobre o estudo de efetividade da vacina Coronavac, conduzido pelo Instituto Butantan no município de Serrana, que estarão disponíveis em breve, também poderão contribuir para a avaliação sobre efetividade da vacina e de potencial perda de proteção ao longo do tempo, se houver. Alertamos que a administração de uma terceira dose da vacina Coronavac não pode ser concluída como suficiente para conferir e manter proteção contra a Covid-19, em caso de perda de proteção ao longo do tempo utilizando o esquema aprovado de duas doses. Será necessária a apresentação e avaliação de dados de eficácia e/ou imunogenicidade, considerando o entendimento científico mais atualizado no momento da análise em relação a correlatos de proteção de vacina Covid-19.
- Diante do exposto, apesar de o IB ter apresentado dados de imunogenicidade referentes à resposta imune geral após a vacinação de duas doses com a vacina Coronavac, não foram apresentados os dados especificados no termo de compromisso, referentes aos resultados dos participantes que desenvolveram a doença e de um subgrupo de 10% dos participantes que não desenvolveram a doença nos períodos pré-vacinação, duas semanas e quatro semanas após a vacinação.
- Com relação aos demais pontos elencados no ofício 0231244211, encaminhado pela GPBIO, o Instituto Butantan informou o seguinte:

"O estudo COV-02-IB teve autorização para quebra de cegamento por parte da CONEP através de sua emenda 3.0 de 14, de janeiro de 2021. Essa quebra de cegamento fundamentada em razões éticas causa interferência metodológica na avaliação do estudo pela perda do grupo controle. Dessa forma, o aporte de acompanhamento para análise de eficácia de cada participante individual só é considerado aceitável até o momento que tem um desfecho como caso ou até a quebra do cegamento individual. Até o dia 30 de abril de 2021, temos 11997 participantes, representando 94,7% do total de participantes, tem registro de quebra de cegamento por parte do centro. Dessa forma, e com a recente autorização por parte da Anvisa para estender o prazo de uso do produto sob investigação, solicitaremos aos centros procurar ativamente os participantes que ainda não quebraram o cego para ofertar essa possibilidade a esses participantes e informar a efetivação, recusa ou perda do seguimento até o dia 17 de maio de 2021. Dessa forma, podemos proceder à análise final de eficácia do estudo considerando as informações de cada um dos participantes até que tiveram caso confirmado de COVID-19, quebra de cegamento, ou até esse dia. Assim, os casos serão revisados e encaminhados para realização dessa análise final de eficácia. A análise de segurança será atualizada também com essa data. Considerando o tempo de limpeza de dados e processamento de informações, consideramos que esse novo relatório deve estar disponível no dia 30 de junho de 2021. Ainda, informações adicionais dos objetivos exploratórios devem compor essa análise, salientando que resultados obtidos anteriormente serão encaminhados assim que possível à Agência."

III. CONCLUSÕES

Não foram apresentados todos os dados de imunogenicidade necessários para o cumprimento do termo de compromisso firmado entre o Instituto Butantan e a Anvisa quando da autorização de uso emergencial da vacina Coronavac, assim como não foram apresentados todos os esclarecimentos solicitados por meio do ofício 0231244211."

Em 06 de julho de 2021, após avaliação da nota técnica supracitada, a Segunda Diretoria emitiu o **DESPACHO Nº 957/2021/SEI/DIRE2/ANVISA** para a Gerência Geral de Medicamentos e Produtos Biológicos e a Gerência Geral de Monitoramento de Produtos Sujeitos à Vigilância Sanitária, solicitando os seguintes esclarecimentos:

1 - Houve alguma reunião entre os especialistas da Anvisa e a Organização Mundial da Saúde em que foram abordados os aspectos de acompanhamento da imunogenicidade da vacina Coronavac (Sinovac)? Se houve, quais foram as considerações da reunião?

2 - Foram apresentados dados de acompanhamento da imunogenicidade da vacina Coronavac (Sinovac), bem como outros estudos gerados em outros países, que possam apoiar a avaliação dos requisitos constantes no Termo de Compromisso assinado entre a Anvisa e o Instituto Butantan?

3 - O Instituto Butantan submeteu à Anvisa os resultados parciais ou finais observados no estudo de efetividade realizado no município de Serrana? Se sim, quais foram as considerações desta GGMed e/ou GGMon?

4 - Diante dos dados apresentados até o momento sobre o uso da vacina Coronavac (Sinovac), as áreas visualizam alguma mudança no perfil benefício/risco da vacina?

Em resposta ao supracitado despacho, a GGMon elaborou a **NOTA TÉCNICA Nº 48/2021/SEI/GFARM/GGMon/DIRE5/ANVISA**, de 04 de agosto de 2021, da qual destaco os seguintes trechos:

“.....

- Não foram apresentados a esta GFARM/GGMon/DIRE5/Anvisa estudos envolvendo a vacina Coronavac que possam apoiar a avaliação dos requisitos constantes no Termo de Compromisso assinado entre a Anvisa e o Instituto Butantan.
- Não foram apresentados a esta GFARM/GGMon/DIRE5/Anvisa resultados de imunogenicidade provenientes do estudo de Serrana. Assim como a Gerência de produtos Biológicos, não foi localizada publicação em revista científica sobre o referido estudo.
- Quanto aos aspectos de segurança GFARM/GGMon/DIRE5/Anvisa em que se avaliam os relatórios periódicos de avaliação benefício-risco submetidos pelo Instituto Butantan, bem como notificações de eventos adversos no Brasil e no Mundo, avaliação de sinais de segurança e alertas emitidos internacionalmente, não houve alteração de perfil de riscos desde sua aprovação para uso emergencial. Cabe informar que esta Gerência solicitou recentemente alteração de bula da Coronavac com a inclusão da possibilidade de ocorrência de evento adverso raro denominado Síndrome de Guillain-Barre. A ocorrência destes eventos é rara e não altera significativamente o perfil de risco do imunizante. Infelizmente, a avaliação da imunogenicidade ainda é ponto a solucionar e, portanto, permanece a incerteza sobre a eficácia da vacina Coronavac no longo prazo.”

A Segunda Diretoria também emitiu o **DESPACHO Nº 1009/2021/SEI/DIRE2/ANVISA** (1522815) para a Gerência Geral de Medicamentos e Produtos Biológicos (GGMed) e para a Gerência Geral de Monitoramento de Produtos Sujeitos à Vigilância Sanitária (GGMon), solicitando considerações sobre informações publicadas na revista científica The Lancet e artigo publicado no The New England Journal of Medicine, conforme segue:

1 - Artigo científico publicado na revista científica The Lancet, em 28/06/2021, apontando que a vacina Coronavac foi bem tolerada, segura e induziu respostas humorais em crianças e adolescentes de 3 a 17 anos, as taxas de soro conversão foram superiores a 96%.

"Safety, tolerability, and immunogenicity of an inactivated SARS-CoV-2 vaccine (CoronaVac) in healthy children and adolescents: a double-blind, randomised, controlled, phase 1/2 clinical trial" [\[1\]](#)

2 - Artigo Publicado no The New England Journal of Medicine, em 07/07/2021. "Effectiveness of an Inactivated SARS-CoV-2 Vaccine in Chile", o qual aponta que as estimativas da eficácia da vacina são urgentemente necessárias para apoiar a tomada de decisão, que a vacina Coronavac foi utilizada no Chile a partir de 2 de fevereiro de 2021. Os resultados sugerem que a vacina inativada SARS-CoV-2 preveniu efetivamente a Covid-19, incluindo doença grave e morte. [\[2\]](#)

3 - Artigo publicado na revista científica The Lancet, "Efficacy and safety of an inactivated whole-virion SARS-CoV-2 vaccine (CoronaVac): interim results of a double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial in Turkey", o qual indicou que a vacina Coronavac demonstrou ser bem tolerada com um bom perfil de segurança em indivíduos com 18 anos ou mais em ensaios de fase 1/2, e forneceu uma boa resposta humoral contra SARS-CoV-2. Apresentando os resultados provisórios de eficácia e segurança de um ensaio clínico de fase 3 do Coronavac na Turquia. [\[3\]](#)

Em resposta, a Gerência de Avaliação de Produtos Biológicos - GPBIO, emitiu em 30 de julho de 2021, a **NOTA TÉCNICA Nº 115/2021/SEI/GPBIO/GGMED/DIRE2/ANVISA**, da qual destaco aqui alguns trechos:

“....

Considerando o termo de compromisso firmado entre a Anvisa e o Instituto Butantan quando da concessão de autorização de uso emergencial da vacina adsorvida covid-19 (inativada) - Coronavac, as publicações encaminhadas não contêm dados que possam agregar ao que foi requisitado do Instituto Butantan (IB).

Conforme o termo de compromisso firmado, o IB deveria apresentar o seguinte:

"Avaliação da resposta imunogênica de participantes do estudo clínico de fase 3 da vacina Coronavac que desenvolveram a doença e um subgrupo de 10% dos participantes que não desenvolveram a doença nos períodos pré-vacinação, duas semanas e quatro semanas após a vacinação. Prazo: 28 de Fevereiro de 2021."

O primeiro estudo é um estudo de fase 1/2 de determinação de dose na população pediátrica, semelhante aos estudos de fase 1/2 apresentados no pedido de uso emergencial, com avaliação de imunogenicidade 28 dias após a segunda dose da vacina somente. Esse estudo não teve avaliação de eficácia e não traz luz sobre a resposta imune de indivíduos covid-19 positivo que receberam a vacina. Além disso, considerando a população incluída no estudo, mesmo que houvesse essa avaliação, dificilmente os seus resultados poderiam ser extrapolados para a população adulta e principalmente idosa, que respondem de forma diferente à vacina em comparação com indivíduos mais jovens.

O segundo estudo avaliou a efetividade da vacina após imunização em massa de 10,2 milhões de pessoas no Chile, com seguimento por um período de 3 meses. Nesse estudo não foram coletadas amostras para análise de imunogenicidade.

O terceiro estudo trata da análise interina de estudo de eficácia e segurança do uso da vacina Coronavac na Turquia, no qual foi relatada eficácia de 83,5%, resultado muito diferente daquele obtido no Brasil. Além disso, apesar de ter ocorrido a coleta de amostras para análise de imunogenicidade, não foi relatada qualquer análise correlacionando os títulos de anticorpos com a eficácia da vacina, nem foram relatados os títulos de anticorpos especificamente de casos covid-19 positivos de indivíduos vacinados.

III. CONCLUSÕES

Considerando os três estudos publicados, entendemos não haver alteração das conclusões dispostas na Nota Técnica 77 (1497515)."

Adicionalmente, em 30 de julho de 2021, a GPBIO também emitiu o **DESPACHO Nº 198/2021/SEI/GPBIO/GGMED/DIRE2/ANVISA**, com as seguintes respostas para a Segunda Diretoria:

- *".... os servidores da GPBIO participaram da análise da referida vacina pela OMS, que resultou na aprovação da vacina Coronavac por esse organismo internacional.*
- *os todos os dados apresentados pelo Instituto Butantan foram relatados no Relatório de análise de imunogenicidade - GPBIO (1503128), não tendo sido apresentados dados provenientes de outros países além do que já disposto no referido relatório.*
- *não foram submetidos resultados de imunogenicidade provenientes do estudo de Serrana para avaliação da GPBIO nem localizamos publicação em revista científica sobre esse estudo.*
- *diante dos dados formalmente apresentados pelo IB e avaliados pela GPBIO, não é possível estabelecer alteração de perfil-benefício da vacina, uma vez que não foram apresentados dados de imunogenicidade que pudessem ser correlacionados com a eficácia da vacina, permanecendo ainda a incerteza sobre a eficácia no longo prazo da vacina Coronavac.*

Em que pese o atendimento parcial dos estudos, conforme estabelecido no termo de compromisso e a incompletude na apresentação dos dados solicitados, entendo que é importante considerar que a viabilidade de determinar se uma vacina pode proteger as pessoas contra doenças depende de um olhar multifatorial, como, por exemplo, se o vírus está circulando e se há casos graves da doença e mortes que podem ser evitadas.

Vale lembrar que no contexto dessa pandemia, sem precedentes na história recente, a regulação sanitária teve que se reinventar diariamente e ampliar os horizontes

quando estamos tratando de vacinas que auxiliam no combate do novo coronavírus. Portanto, trago algumas conclusões decorrentes da minha avaliação e das publicações científicas sobre a vacina e passo a enumerá-las:

1 - Em 30 de julho de 2021, foi publicado o artigo pela **Revista Nature Medicine**, sob o título: Imunogenicidade e segurança da vacina inativada CoronaVac em pacientes com Doenças Reumáticas Autoimunes (DRA): um ensaio de fase 4 (tradução livre) (Immunogenicity and safety of the CoronaVac inactivated vaccine in patients with autoimmune rheumatic diseases: a phase 4 trial)^[4].

O estudo teve como objetivo avaliar prospectivamente a imunogenicidade (anti-SARS-CoV-2 IgG e anticorpos neutralizantes) e a segurança da Coronavac em uma coorte de pacientes com DRA em comparação com um controle, com frequência de idade e sexo, correspondente a um grupo sem essas condições e sem terapia imunossupressora.

A vacinação de pacientes imunossuprimidos que foram excluídos dos ensaios de vacinas de fase 3 é de extrema importância, uma vez que os pacientes com DRA têm um risco aumentado de hospitalização por COVID-19 grave. Neste estudo prospectivo de uma vacina inativada contra SARS-CoV-2 em pacientes com DRA, a Coronavac demonstrou **um bom perfil de segurança** sem reações adversas graves/moderadas relacionados à vacina.

Por este estudo, é possível observar que a vacina induziu uma boa resposta imunogênica em pacientes com doenças reumáticas autoimunes, mas em níveis inferiores quando comparada aos grupos controle. A não avaliação das respostas celulares à vacina foi uma das limitações do estudo. Apesar da menor resposta humoral de Coronavac em pacientes com doença reumática, os níveis alcançados **estão dentro dos padrões de resposta imunológica** (taxas de soroconversão) estabelecidos para vacinas autorizadas emergencialmente pela Agência Reguladora Europeia (European Medicines Agency - EMA) e da Autoridade Norte Americana (United States Food and Drugs Administration US-FDA).

Em conclusão, este estudo fornece evidências de segurança e imunogenicidade de curto prazo reduzida, mas aceitável para uma vacina SARS-CoV-2 inativada na população com Doença Reumatóide Autoimune.

Em 12 de agosto, um comunicado do USFDA reportou uma resposta de anticorpo anti-Spike bastante reduzida, após duas doses da vacina de mRNA 1273 ou BNT162b2 de SARS-CoV-2 (Pfizer e Moderna) em receptores de transplante de órgão sólido^[5]. Estudos anteriores sobre a imunogenicidade da vacina COVID-19 em pacientes com Doença Reumática Autoimune (DRA) sugeriram respostas humorais levemente reduzidas, mas foram limitados pela ausência de um grupo controle, por um pequeno número de pacientes com DRA e pelo fato de que os anticorpos neutralizantes não terem sido necessariamente avaliados.

Nesse sentido, é importante a continuidade dos estudos para melhor avaliação do impacto dessa resposta humoral, na redução da eficácia da vacina a longo prazo, bem como a análise da persistência das respostas imunes induzidas pela Coronavac e a necessidade de um reforço da vacina.

2 - Em 07 de julho de 2021, foi publicado o artigo pela revista **The New England Journal of Medicine**, sob o título: **Eficácia de uma vacina inativada contra SARS-CoV-2 no Chile** (tradução livre) (Effectiveness of an Inactivated SARS-CoV-2 Vaccine in Chile)^[6].

No estudo usaram uma coorte prospectiva, incluindo participantes de 16 anos de idade ou mais que eram afiliados ao sistema de saúde público nacional, para avaliar a eficácia da vacina SARS-CoV-2 inativada em relação à prevenção de Covid-19 e hospitalização relacionada, admissão em unidade de terapia intensiva (UTI) e óbito.

O estudo foi conduzido de 2 de fevereiro a 1º de maio de 2021, e a coorte incluiu aproximadamente 10,2 milhões de pessoas. Entre as pessoas que foram totalmente imunizadas, a eficácia da vacina ajustada foi de 65,9% para a prevenção da Covid-19, 87,5% para a prevenção de hospitalização, 90,3% para a prevenção de admissão em UTI, e 86,3% para a prevenção de morte relacionada à Covid-19. A conclusão deste estudo sugere que a vacina SARS-CoV-2 inativada preveniu efetivamente a Covid-19, incluindo doença grave e morte.

A vacina Coronavac recebeu aprovação para uso emergencial pela Organização Mundial de Saúde (OMS) e em vários países, incluindo três dos seis mais populosos do mundo - Brasil, China e Turquia - que são importantes para o controle global da doença.

3 - Em 02 de junho de 2021 - O [Grupo Consultivo Estratégico de Especialistas](#)

da OMS (SAGE) em Imunização, emitiu recomendações provisórias para o uso da vacina COVID-19 inativada, Sinovac-CoronaVac, desenvolvida pelo Sinovac/China National Pharmaceutical Group. Nesta decisão, o SAGE informou que avaliou exaustivamente os dados sobre qualidade, segurança e eficácia da vacina e recomendou seu uso para pessoas com 18 anos ou mais. Também destacou “que os dados de segurança são atualmente limitados para pessoas com mais de 60 anos de idade (devido ao pequeno número de participantes em ensaios clínicos). Embora nenhuma diferença no perfil de segurança da vacina em adultos mais velhos em comparação com grupos de idades mais jovens possa ser prevista, os países que consideram o uso desta vacina em pessoas com mais de 60 anos devem manter um monitoramento ativo de segurança”, disse a OMS.

Como parte do processo de autorização de uso emergencial, na mesma direção do processo de autorização da Coronavac na Anvisa, **a Sinovac se comprometeu a continuar a enviar dados sobre segurança, eficácia e qualidade** em testes de vacinas em andamento e distribuição em populações, incluindo em adultos mais velhos.

Segundo a Organização Mundial da Saúde, em um estudo observacional, a eficácia estimada da vacina Coronavac em profissionais de saúde em Manaus, Brasil, onde a variante P.1 (Gama) representou 75% das amostras de SARS-CoV-2, foi de 49,6% contra infecção sintomática. A eficácia também foi demonstrada em estudo observacional realizado em São Paulo na presença da circulação da variante Gama, em 83% das amostras. Avaliações foram realizadas em locais onde a variante de preocupação estava amplamente circulando, inclusive, no Brasil. A eficácia da vacina foi estimada em 49,6% após pelo menos uma dose e demonstrada 50,7% duas semanas após a segunda dose. À medida que novos dados forem disponibilizados, a OMS se comprometeu a atualizar as recomendações.

4- Em 09 de julho de 2021, a **Fundação Oswaldo Cruz-Fiocruz** emitiu Nota Técnica com os seguintes achados:

Análise de efetividade da vacinação da COVID-19 no Brasil para casos de hospitalização ou óbito. Segundo este documento para a vacinação com a Coronavac até o momento, **com pelo menos a primeira dose**, a efetividade para a faixa etária de:

- i) 60-79 anos foi de 70,3%; e
- ii) 80 anos ou mais, foi de 62,9%.

Ainda, para vacinação com **esquema completo de duas doses, independentemente da vacina aplicada**, foi encontrada efetividade na faixa etária de:

- i) 60 - 80 anos foi de 79,8%; e
- ii) 80 anos ou mais foi de 70,3% .

Adicionalmente, a efetividade com **esquema completo** de duas doses para faixa etária de vacinados com Coronavac foi:

- i) 60-79 anos foi de 79,6%; e
- ii) 80 anos ou mais, foi, de 68,8% .

5- Em 25 de julho de 2021, a Sinovac divulgou uma publicação no **portal medRxiv**, ainda em fase de pré-print, sobre a **dose de reforço da vacina Coronavac para adultos entre 18 e 59 anos**, que tenham completado o esquema vacinal com duas doses: Imunogenicidade, segurança de uma terceira dose, e persistência imune da vacina Coronavac em adultos. Foram publicados os resultados interinos de um estudo clínico fase 2, duplo-cego, randomizado, placebo controlado. (tradução livre) (“Immunogenicity and safety of a third dose, and immune persistence of CoronaVac vaccine in healthy adults aged 18-59 years: interim results from a double-blind, randomized, placebo-controlled phase 2 clinical trial”).

Os resultados obtidos nesse estudo mostraram que uma terceira dose da vacina Coronavac, administrada 6 meses ou mais, após a segunda dose, provocou uma resposta imune específica ao SARS-CoV-2, resultando em um notável aumento nos níveis de anticorpos, e indicando que um esquema de duas doses gerou boa memória imunológica.

Neste contexto, pondera-se que o estabelecimento de intervalo de dose de reforço deve levar em consideração a imunogenicidade, eficácia / efetividade da vacina, a situação da epidemia local, risco de infecção, a circulação das variantes de preocupação e a disponibilidade de doses de vacinas.

6- Em 08 de agosto de 2021, a Sinovac divulgou uma publicação no **portal medRxiv**, ainda em fase de pré-print, sobre a **dose de reforço da**

vacina Coronavac para idosos que tenham completado o esquema vacinal com duas doses. Segundo este estudo, uma dose de reforço é imunogênica e será necessária para idosos que tiveram completado o regime vacinal de duas doses com a vacina Coronavac. O estudo realizado foi um estudo clínico fase I/II, randomizado, duplo-cego e placebo-controlado (tradução livre). ("A booster dose is immunogenic and will be needed for older adults who have completed two doses vaccination with CoronaVac: a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 1/2 clinical trial").

O objetivo desse estudo foi avaliar a persistência da resposta imunológica de duas doses da vacina Coronavac, imunogenicidade e segurança de uma terceira dose em adultos saudáveis acima de 60 anos.

Sobre esse estudo, a empresa Sinovac relatou dados positivos no uso de uma dose de reforço da vacina Coronavac contra o SARS-CoV-2, indicando aumento das respostas imunológicas em populações adultas e idosas após uma perda considerável de anticorpos seis a oito meses após completar o atual regime de duas doses.

7 - Em 06 de agosto de 2021, o **Ministério da Saúde do Chile** anunciou que, no âmbito da Campanha de Vacinação contra a SARS-CoV-2 em desenvolvimento desde dezembro de 2020, a partir de 11 de agosto de 2021, seria administrada uma dose de reforço à população definida. A administração de uma dose de reforço da vacina contra o SARS-CoV-2 seria priorizada para aquelas pessoas que receberam o esquema completo da vacina Coronavac. Segundo a decisão do Chile, a administração da dose de reforço seria feita de acordo com o calendário vacinal, que considera a idade e a data em que foi concluído o esquema de duas doses. Foi definido naquele país um intervalo de 4 meses entre a segunda dose do esquema e a dose de reforço. Para os imunocomprometidos foi definido um intervalo mínimo de 2 meses, com o esquema completo antes de maio.

8 - Em 12 de agosto de 2021, nos Estados Unidos, a autoridade reguladora norte americana (**Food and Drug Administration – FDA**), autorizou uma dose de reforço das vacinas contra a COVID-19 da Pfizer e Moderna para pessoas com sistema imunológico comprometido, notadamente para receptores de transplante de órgãos sólidos ou aqueles diagnosticados com condições que são consideradas como imunocomprometidos.

9 - Em 16 de agosto de 2021, o **Uruguai** iniciou a aplicação de dose de reforço para as pessoas que completaram o esquema vacinal com duas doses da vacina Coronavac. Segundo o Comunicado à população, emitido pelo Ministério da Saúde do Uruguai, em qualquer campanha de vacinação deve-se levar em consideração que algumas pessoas devido ao seu estado de saúde, uso de medicamentos, idade, entre outros, podem não desenvolver uma resposta imunológica adequada, após uma série primária e pode precisar de uma dose adicional para atingir a imunidade protetora. A partir dos dados primários de 30 de junho, avaliado pelo Uruguai, a eficácia do esquema primário com a vacina Coronavac foi de 59,9% para reduzir a infecção, 90,8% para reduzir a hospitalização em UTI e 95% para reduzir a mortalidade.

Segundo o comunicado, em dados nacionais preliminares do Programa Nacional de Transplante de Fígado do Uruguai, observou-se que 40,3% daqueles que completaram o regime primário desenvolveram anticorpos aos 40 a 60 dias após a segunda dose. Embora o menor desenvolvimento de anticorpos tenha sido evidenciado com as duas plataformas vacinais avaliadas; uma resposta mais baixa foi observada com a vacina Coronavac.

10 - Em 10 de agosto de 2021, a **OMS** anunciou em seu portal que o Grupo Consultivo Estratégico de Especialistas (SAGE) em Imunização, e seu Grupo de Trabalho de Vacinas COVID-19, está revisando as evidências emergentes sobre a necessidade e o momento de uma dose adicional (dose de reforço) para vacinas COVID-19 que receberam autorização de uso emergencial, por aquele organismo multilateral. O SAGE está revisando a literatura e contactou os fabricantes de vacinas, a comunidade de pesquisa e os Estados-Membro para obter dados mais completos e recentes sobre o assunto.

Nesta mesma comunicação apresentou a seguinte **justificativa para a dose de reforço**: "Existem várias razões pelas quais as doses de reforço da vacina COVID-19 podem ser necessárias: i) diminuição da proteção contra infecção ou doença, em particular doença grave, ao longo do tempo (ou seja, diminuição da imunidade); ii) redução da proteção contra variante(s) de preocupação (VOC); ou iii) proteção inadequada da série primária atualmente recomendada para alguns grupos de risco, para os quais as evidências dos ensaios clínicos de Fase 3 podem ter faltado.

A justificativa para as doses de reforço pode variar de acordo com a tecnologia da vacina, ambiente epidemiológico, grupo de risco e taxas de cobertura vacinal.

A OMS também apontou os seguintes fatores para que fossem considerados:^[7]

A. Diminuição da imunidade: Não foi estabelecida correlação de proteção imune, bem como de sua duração. Estudos sugerem uma correlação entre a eficácia de diferentes vacinas contra doenças sintomáticas e títulos médios de anticorpos neutralizantes induzidos por essas vacinas, mas não está claro se os títulos em declínio ao longo do tempo desde a vacinação são indicativos de redução da eficácia da vacina, especialmente contra variantes de preocupação. Embora os dados sobre a imunogenicidade de algumas vacinas sugiram que os anticorpos persistem por pelo menos 6 meses, foi relatada diminuição dos anticorpos neutralizantes. Embora possa haver uma perda de proteção contra infecções por SARS-CoV-2, a proteção contra doenças graves provavelmente será mantida devido à imunidade mediada por células.

B. Eficácia da vacina: Os dados são atualmente insuficientes para determinar se há um declínio significativo na eficácia da vacina contra qualquer forma de doença clínica da infecção por SARS-CoV-2 além de 6 meses após a vacinação. No entanto, alguma redução na eficácia da vacina foi relatada para algumas variantes. Dados de Israel sugerem que cerca de 40% das infecções invasivas ocorrem em indivíduos imunocomprometidos. Embora as infecções emergentes ainda sejam esperadas, a grande maioria é menos severa do que as observadas em pessoas não vacinadas.

C. Fornecimento global de vacinas e equidade global e nacional: As decisões da política do programa nacional de vacinação para adicionar uma dose de reforço devem levar em consideração a força das evidências sobre a necessidade dessas doses e a disponibilidade global de vacinas. Oferecer doses de reforço a uma grande proporção da população, quando muitos ainda não receberam a primeira dose, mina o princípio da equidade nacional e global. Priorizar as doses de reforço em relação à velocidade e amplitude na cobertura de dose inicial também pode prejudicar as perspectivas de mitigação global da pandemia, com graves implicações para a saúde, o bem-estar social e econômico das pessoas em todo o mundo.

11 - Em 13 de agosto de 2021, o Comitê Consultivo em Práticas de Imunização (ACIP) do Centro de Controle de Doenças - CDC/EUA, endossou o uso de uma dose adicional da vacina COVID-19 para pessoas com sistemas imunológicos comprometidos de moderada a gravemente após uma série inicial de vacinas de duas doses. Segundo este Comitê, dados recentes sugerem que algumas pessoas com sistemas imunológicos moderadamente a gravemente comprometidos nem sempre desenvolvem o mesmo nível de imunidade em comparação com pessoas que não são imunocomprometidas. Além disso, [em pequenos estudos](#), pessoas imunocomprometidas totalmente vacinadas foram responsáveis por uma grande proporção de casos de internação hospitalar (40-44%). Pessoas imunocomprometidas que estão infectadas com o SARS CoV-2 também têm maior probabilidade de [transmitir o vírus](#) aos contatos domésticos.^[8]

12 - Segundo o artigo publicado em 05 de agosto de 2021, pela **Revista Nature**, tem-se que:

A. diante do número crescente de infecções causadas pela variante delta, altamente contagiosa do SARS-CoV-2, há indícios de que a imunidade desencadeada pelas vacinas COVID-19 pode enfraquecer com o tempo, alguns países estão considerando se devem dar mais doses àqueles que foram totalmente vacinados;

B. as preocupações com a diminuição da imunidade e as variantes do SARS-CoV-2 convenceram alguns países a implantar doses extras de vacina, mas não está claro para os cientistas se a maioria das pessoas precisa delas;

C. os níveis de anticorpos ou títulos é um indicador de quão bem uma vacina funcionou. Estes geralmente aumentam junto com o aumento nas células B de vida curta e, em seguida, diminuem à medida que essas células diminuem. As células B de memória e as células plasmáticas da medula óssea continuam produzindo anticorpos, mas em níveis reduzidos, por décadas. Isso é esperado. "Não existe uma vacina em que não se observe uma queda ao longo do tempo nos títulos de anticorpos e células T", diz Ahmed. "Sempre há uma queda";

D. as primeiras indicações sugerem que os níveis de anticorpos desencadeados pela maioria das vacinas COVID-19 também estejam caindo. O que os cientistas não sabem é se essas quedas refletem um declínio na proteção contra o vírus;

E. na ausência de uma correlação confiável de proteção, os pesquisadores estão procurando sinais de diminuição da imunidade em dados do mundo real de países que têm programas avançados de vacinação;

F. no mês passado, o Ministério da Saúde de Israel, um país que tem uma das taxas de vacinação mais altas do mundo, divulgou dados brutos sobre vacinações e infecções de dezembro de 2020 a julho de 2021. O Ministério estimou que a proteção da vacina contra

infecções e doenças caiu. Nos primeiros meses de seu programa, alcançou proteção acima de 90% e no final de junho estava com cerca de 40%, declínio que pode ser devido aos efeitos da variante Delta.^[9]

Segundo publicação do portal Infection Control today^[10], a maioria das infecções em Israel é causada pela variante Delta, e também informa que os casos graves e mortes resultante da Covid-19 estão reaparecendo em indivíduos vacinados acima de 60 anos, mas ainda permanecem em um nível baixo naqueles indivíduos com idade inferior a 60. Também citam que as mortes e hospitalizações iniciais mostradas nos gráficos presentes da publicação podem ser devido a indivíduos imunocomprometidos que não responderam bem à vacina.

A comunidade científica ainda está dividida sobre o amplo uso de reforços vacinais entre aqueles sem problemas subjacentes, considerando a escassez de evidências quanto aos benefícios dessa prática. Todavia, relatos de infecções entre pessoas vacinadas e preocupações com a diminuição da proteção impulsionaram alguns países a distribuir vacinas de reforço, mesmo diante da realidade de que muitos países ainda se esforçam para acessar as primeiras doses da vacina.

O processo de autorização de uso emergencial e as publicações sobre a vacina Coronavac, enumeradas anteriormente, refletem na prática o desafio da vigilância sanitária na busca de evidências que possam nortear a tomada de decisões no combate ao novo coronavírus. Todavia, é importante considerarmos as trágicas circunstâncias do grande surto no início deste ano na Índia, que mostram como a COVID-19 pode causar estragos em uma população vulnerável.

Portanto, no contexto de uma pandemia que ainda apresenta fortes sinais de preocupação mundial, não podemos desconsiderar os benefícios da vacina Coronavac, ou seja, o Brasil precisa de todas as vacinas que puder obter. Há boas evidências de que todas as vacinas aprovadas pela Anvisa protegem contra doenças sintomáticas e também evidências de que elas, por sua vez, reduzem a transmissão progressiva do vírus.

Clinicamente, a alta eficácia das vacinas contra doenças graves e morte é extremamente importante. No entanto, do ponto de vista da saúde pública, reduzir a incidência de infecção também é vital. Como a variante Delta afeta vários países, incluindo o Brasil, o imperativo atual é vacinar tantas pessoas quanto possível, o quanto antes. Comunidades carentes e em risco não devem ser negligenciadas ao implementar uma estratégia de vacinação.

O método de desenvolvimento da vacina inativada é uma forma bem estabelecida de projetar uma vacina. As vacinas inativadas são geralmente fáceis de fabricar em grande escala e têm um bom histórico de segurança. No entanto, elas tendem a produzir uma resposta imunológica mais suave do que as vacinas que usam outras tecnologias. Até certo ponto, isso é confirmado nos resultados dos ensaios clínicos de fase 3 da Coronavac que foram realizados, também, no Brasil.

Apesar disso, a Coronavac mostrou proteção significativa contra a hospitalização por COVID-19 e óbitos pela doença. Entretanto, sabemos que a prevalência de diferentes variantes do coronavírus ao longo do tempo e em locais diferentes pode impactar potencialmente a eficácia observada em ensaios clínicos.

Assim, os estudos do “mundo real” se tornam vitais. Ao avaliar as vacinas, à medida que são usadas, é possível observar sua eficácia e segurança em um número maior de pessoas quando comparado com os testes clínicos. Esses estudos também fornecem uma imagem mais atualizada de como as vacinas estão se saindo contra o vírus e em tempo real.

Diferentes países anunciaram a utilização de dose reforço da vacina Covid-19, usando estratégias específicas para as suas populações. Não obstante, importante ponderar que a implementação de eventuais programas de reforço vacinal deve estar alinhada aos sistemas de vigilância que considerem os diferentes cenários epidemiológicos. A cobertura vacinal de toda a população é fator crítico no processo de tomada de decisão quanto ao tema. Por outro lado, estudos de monitoramento quanto à manutenção da capacidade imunogênica das vacinas, incluindo reforços, devem ser incentivados, não somente quanto a sua pertinência, como também quanto a grupos prioritários (idosos, imunossuprimidos, comorbidades). De igual maneira, efeitos de combinações (mix and match) de diferentes vacinas devem ser avaliados, visando ampliar as possibilidades de atuação contra a Covid-19.

Sabe-se que os níveis de anticorpos e células-T decrescem ao longo dos anos para todas as vacinas, sendo necessário saber, todavia, se essa redução representa um decréscimo de proteção contra o vírus, bem como, havendo queda da proteção, em que escala essa ocorrem. Nesse sentido, sem a necessária precisão dessas informações, as discussões de reforço vacinal ficam significativamente prejudicadas.

Deste modo, informações de monitoramento com “dados da vida real” são cruciais para avaliação da eficácia das vacinas na proteção contra o vírus, bem como, sobre sua agressividade. Esses dados podem, e devem, orientar e subsidiar quaisquer políticas

públicas de vacinação, bem como, a autorização, manutenção ou ampliação das vacinas no mercado. Registre-se a importância de se estratificar e considerar os diversos vieses de estudos populacionais não cegos, destacadamente, tipo de vacina, o perfil dos vacinados (idade - imunossenescência - profissionais de saúde - superexposição - portadores de comorbidades – alta suscetibilidade - etc.) e as cepas variantes circulantes.

Na verdade, os dados de eficácia do mundo real do Brasil e de outras partes do mundo são de particular interesse para complementar os dados de ensaios clínicos que investigam as doses de reforço, bem como a manutenção das medidas não farmacológicas (uso de máscara, higienização das mãos e distanciamento social).

Enfatizo, a necessidade de se garantir que o maior número possível de pessoas sejam totalmente vacinadas contra a COVID-19. Continuaremos a trabalhar em estreita colaboração com outras autoridades para partilhar os melhores dados científicos e ajudar o Brasil a tomar as melhores decisões para proteger a saúde pública, à luz das situações nacionais.

Em linhas gerais, Diretores, o fato é que não temos dados ou informações suficientes que subsidiem uma alteração dos regimes vacinais vigentes, ou seja, que promovam ou que refutem a inclusão de doses de reforço. De qualquer forma, antes de avançarmos nos debates de doses adicionais, é imperioso alertar para a necessidade de ampliação da cobertura vacinal a todos os cidadãos aptos, assim como, que essa cobertura seja integral, isto é, duas doses (Coronavac, Pfizer, Astrazeneca) ou dose única (Janssen).

Neste sentido, retomo o voto proferido em 17 de janeiro de 2021 para lembrar que trouxemos a determinação do contínuo acompanhamento e monitoramento dos voluntários dos estudos clínicos e dos vacinados, tanto quanto da vacina, inclusive, frente à manutenção da eficácia e às cepas variantes.

Reitero que a vacinação continua sendo uma das melhores medidas de proteção contra COVID-19. Nessa conjuntura, a vacina Coronavac ainda sustenta uma avaliação benefício/risco positiva, condição necessária para a manutenção da Autorização de Uso Emergencial.

Entretanto, no contexto geral até aqui relatado e apresentado nesta reunião extraordinária, recomendo que o Programa Nacional de imunização do Ministério da Saúde, no âmbito da política de saúde pública, avalie a partir de dados conhecidos por aquele Ministério, a possibilidade de indicar uma dose de reforço para os pacientes imunocomprometidos ou idosos, em especial para aqueles acima de 80 anos, que receberam duas doses da vacina Coronavac, devendo a seu critério, e baseado em informações técnicas, estabelecer a estratificação dos grupos prioritários.

Ressalto que a introdução de doses de reforço no esquema vacinal nacional deve ser baseada em sólidas evidências científicas. A duração da proteção induzida pela vacina, depende de muitas variáveis, como a tecnologia da vacina, o esquema de vacinação primária, a idade e/ou condições médicas subjacentes do vacinado, risco de exposição e a prevalência de cepas variantes específicas.

A decisão de recomendar uma dose de reforço é complexa e requer, além dos dados clínicos e epidemiológicos, uma consideração dos aspectos estratégicos e programáticos nacionais, conforme alerta a OMS.

Reforço a necessidade de continuar a gerar dados e o monitoramento dos vacinados, responsabilidade essa que também cabe ao detentor da autorização de uso emergencial, o Instituto Butantan.

Também, pondero que no contexto em que a variante delta está circulando no Brasil, uma dose adicional da vacina contra a Covid-19 pode ajudar a prevenir casos graves e possivelmente fatais dessa doença em idosos e pessoas com sistema imunológico comprometido.

Importante lembrar que a vacina Coronavac tem um bom desempenho no Brasil, mas, inicialmente, não foi estudada em idosos e em pessoas gravemente imunocomprometidas, como, por exemplo, nos pacientes transplantados, pessoas que estão fazendo quimioterapia ou que estão tomando medicamentos imunossupressores.

Conforme vem sendo praticado em outros países, observa-se que a decisão da dose de reforço deve considerar os indicativos de eficácia e segurança para o uso de cada vacina, seja com uma dose de reforço utilizando um esquema homólogo (mesma vacina) ou heterólogo (vacina com tecnologia diferente).

Novamente, lembro que temos estudos autorizados e em andamento sobre a terceira dose/reforço de outras vacinas autorizadas que podem resultar na alteração da indicação do regime posológico atualmente vigente para estas vacinas.

À medida que a variante Delta surge em muitos países, as autoridades de saúde podem não se dar ao luxo de esperar por respostas definitivas. “É uma decisão difícil e quase certamente terá de ser feita com base em evidências incompletas”, disse Robert Aldridge,

II.2- Da avaliação técnica em relação à solicitação de ampliação de uso da vacina Coronavac para a população pediátrica a partir de 3 anos de idade.

Antes de prosseguir na avaliação da ampliação de uso da vacina Coronavac, trago o disposto na Lei 14.124 de 10 de março 2021 que, entre outras determinações, trouxe a previsão legal no seu art.16 da autorização para uso emergencial de quaisquer vacinas e medicamentos contra a covid-19 pela Anvisa. Nesta lei, a condição prevista para AUE é que vacinas contra a covid-19 tenha estudos clínicos de fase 3 concluídos ou com os resultados provisórios de um ou mais estudos clínicos.

A ampliação de uso da Coronavac, proposta pelo Instituto Butantan, é sustentada em dois estudos clínicos de fase dois realizados em crianças acima de 3 anos, conforme será relatado a seguir e já apresentado pela GGMED.

Lembro que a vacina Coronavac foi autorizada pela Anvisa por meio da AUE, com apresentação de dados parciais de estudos clínicos fase 3. Entretanto, essa condição não permite estender a ampliação de uso da vacina apenas com estudo clínico fase 2, para um público-alvo vulnerável, em especial no quesito da segurança. Em primeira análise, a condição solicitada pelo Instituto Butantan não atende à premissa da Lei nº 14.124/2021, mas trago a avaliação técnica realizada sobre o pedido.

A área técnica, GPBIO/GGMED, se manifestou em relação à documentação apresentada pelo Instituto Butantan, a qual ratifico e destaco a seguir:

“O Instituto Butantan solicitou a ampliação de uso para inclusão da população pediátrica na Autorização de Uso Emergencial para vacina adsorvida covid-19 (inativada). Uma vez que não existe uma legislação específica para tratar de assuntos de pós-autorização para Uso Emergencial, o racional adotado foi correspondente à Instrução Normativa nº 65/2020 para o enquadramento e definição de documentos necessários para esta solicitação e foi concluído que a alteração é equivalente a uma alteração pós-registro maior: alteração de indicação terapêutica envolvendo Ampliação de uso, especificamente, refere-se à ampliação da população-alvo para uma indicação já aprovada.

*Para dar suporte para avaliação e conclusão sobre a eficácia e a segurança da Vacina adsorvida covid-19 (inativada) na população pediátrica, foram apresentados dados de um **estudo clínico combinado de Fase I e Fase II** (estudo PRO-nCOV-1003) **conduzido na China**. Esse foi um estudo clínico randomizado, duplo-cego, controlado por placebo.*

*Posteriormente, por meio do aditamento do expediente 306226121-1, de 05 de agosto de 2021, foram apresentados dados clínicos adicionais de um outro estudo clínico em população pediátrica. Nesse aditamento foi apresentada documentação atualizada, com **resultados de acompanhamento obtidos 3 meses pós-vacinação com a vacina adsorvida covid-19 (inativada) do estudo clínico fase I/II PRO-nCOV-1003**. Também foi apresentado o relatório de um **estudo clínico adicional Fase IIb (PRO-nCOV-2001)**. O estudo fase IIb é um estudo randomizado, duplo-cego, controlado por placebo de avaliação de segurança da vacina adsorvida covid-19 (inativada) em população saudável de 3 a 17 anos. O estudo foi conduzido para gerar dados adicionais de segurança da aplicação da vacina adsorvida covid-19 (inativada) na população pediátrica.”*

Em relação ao desenho dos estudos clínicos apresentados, faz-se necessário destacar que a **fase I** do estudo clínico foi conduzida para **avaliar a segurança, tolerância e imunogenicidade preliminar de diferentes doses** da vacina adsorvida covid-19 (inativada) em crianças e adolescentes saudáveis de 3 a 17 anos; já a **fase II** do estudo clínico foi conduzida para avaliar a segurança e a imunogenicidade de diferentes doses das vacinas adsorvida covid-19 (inativada) em crianças e adolescentes saudáveis com idade entre 3 e 17 anos, **para determinar a dosagem apropriada para avaliação clínica adicional**.

Ante os aditamentos protocolados, a GPBIO procedeu à análise técnica da documentação apresentada e emitiu **Parecer Técnico SEI 1566018** sobre a ampliação de uso da vacina Coronavac para a população pediátrica a partir de 3 anos de idade.

No referido Parecer há a informação de que o Instituto Butantan apresentou a seguinte documentação:

- Relatório fase I/II Ensaio clínico da vacina COVID-19 em população saudável com idade entre 3 e 17 anos, para avaliação de imunogenicidade e eficácia;
- Dados atualizados do estudo fase I/II;
- Dados de estudo fase IIb para avaliação de segurança em população pediátrica;
- Sumário executivo da documentação; e
- Modelos de texto de bula atualizados de acordo com os requisitos da RDC

A GPBIO avaliou a documentação submetida e fez as considerações pertinentes, das quais relato algumas a seguir:

1 - Dos Efeitos Benéficos desta ampliação de uso:

Os resultados da avaliação da imunogenicidade em crianças demonstraram uma resposta imune robusta quanto à indução de anticorpos neutralizantes pela vacina na população pediátrica avaliada. Em uma análise exploratória estratificada por idade, as taxas de soroconversão após a segunda dose atingiram mais de 92% após receber a vacina de baixa dosagem ou de média dosagem em todas as faixas etárias avaliadas.

2 – Da persistência imunológica 3 meses após a segunda dose:

Nos indivíduos avaliados quanto à persistência imunológica, 3 meses após a segunda dose, as taxas de soropositividade de anticorpos neutralizantes foram 98,91% no grupo de baixa dosagem e 100,00% no grupo de média dosagem 3 meses após a segunda dose. Comparando com 28 dias após a segunda dose, as taxas de soropositividade não diminuíram, não havendo tendência de queda significativa nesse período avaliado.

3 – Das incertezas sobre os efeitos benéficos

A eficácia da vacina adsorvida covid-19 (inativada), Coronavac, para a proteção contra a doença Covid-19 na população pediátrica é desconhecida, uma vez que os estudos de fase I/II apresentados não tiveram essa avaliação e não foi realizada a comparação da imunogenicidade das faixas etárias pediátricas com a população adulta.

Até o momento, não há correlação de proteção que nos permita concluir sobre qual é a eficácia em crianças a partir dos dados de imunogenicidade. Outro fator limitante para o conhecimento da possível eficácia da vacina em população pediátrica, quanto aos dados clínicos apresentados, é a ausência de avaliação comparativa da imunogenicidade no estudo entre a população pediátrica e a população adulta, para a qual é conhecida a eficácia. Dados comparativos sobre a imunogenicidade induzida pela vacina nas duas populações poderiam reduzir a incerteza quanto à eficácia esperada na população pediátrica.

4 – Da resposta celular

Não foi investigada a resposta celular induzida pela vacina em população pediátrica.

5 – Da duração da proteção

Além de não ser conhecida a proteção conferida pela vacina em população pediátrica, a duração da potencial proteção também não é conhecida. As incertezas quanto à duração de proteção para a população pediátrica são somadas às incertezas quanto à duração de proteção e reposta de imunogenicidade em população adulta, incluída na indicação terapêutica aprovada em uso emergencial. Os dados previstos de imunogenicidade e de acompanhamento de eficácia e segurança de indivíduos adultos vacinados no estudo fase 3 não foram completamente apresentados para a Anvisa até o momento. Consequentemente, o grau de incertezas referentes à imunogenicidade, duração de proteção e segurança em longo prazo em população adulta resulta em uma preocupação maior quanto a possíveis ampliações de uso da vacina.

6 – Da eficácia e imunogenicidade em crianças com comorbidades e imunossuprimidas:

Não é conhecida qual a eficácia ou capacidade de indução de resposta imune pela vacina em crianças com comorbidades e imunossuprimidas.

7 – Do perfil de segurança na população pediátrica:

7.1 - No estudo fase I / II (PRO-nCOV-1003)

Um total de 217 indivíduos com idades entre 3 e 17 anos recebeu pelo menos uma dose da vacina experimental com a dosagem proposta para a população pediátrica (600SU/0,5ml) de um total de 550 no ensaio clínico de fase I / II.

No perfil de segurança combinado da fase I e fase II, quaisquer reações adversas dentro de 28 dias após a vacinação ocorreram em 25,57% dos indivíduos no grupo de dosagem baixa, 29,03% no grupo de dosagem média, e 23,68% no grupo placebo, sem diferença significativa, conforme avaliado pela empresa. A maioria das reações adversas foram leves (grau 1) a moderadas (grau 2) em gravidade e transitórias, e apenas 0,36% das reações relatadas foram avaliadas como grau 3. A incidência de reações adversas após a primeira dose foi ligeiramente mais elevada do que após a segunda dose.

O evento adverso mais frequente foi dor no local de vacinação, com incidência de aproximadamente 16% nos indivíduos que receberam a vacina. As incidências de todos os outros sintomas foram inferiores a 5%, sem diferença significativa.

7.2 - No estudo fase 2b (PRO-nCOV-2001)

Nesse estudo, 375 indivíduos foram avaliados no grupo da vacina, com dosagem 600SU/0,5ml, e 125 indivíduos no grupo placebo. Havia 492 indivíduos que completaram o esquema com duas doses, com 368 indivíduos no grupo da vacina e 124 indivíduos no grupo do placebo.

A taxa de incidência de eventos adversos relacionados à vacinação foi de 18,20%, com 19,20% no grupo vacina e 15,20% no grupo placebo.

A maioria das reações adversas foi de grau 1 (14,4%), com 14,94% no grupo da vacina e 12,8% no grupo do placebo. A incidência de reações adversas de grau 2 foi de 6,80%, com 7,73% no grupo da vacina e 4,00% no grupo do placebo. Apenas 3 reações adversas de grau 3 ocorreram durante o estudo, com 2 no grupo da vacina e 1 no grupo do placebo. Todas as reações adversas de grau 3 foram relativas à febre. Não ocorreram reações adversas graves nos dois grupos.

A incidência de reações adversas após a segunda dose foi menor do que após a primeira dose. Desde a primeira vacinação, até 28 dias após a segunda dose, nenhuma reação adversa grave relacionada à vacinação ocorreu.

8 - Das incertezas sobre o perfil de segurança

O perfil de segurança para o uso da vacina na população pediátrica não pode ser estabelecido com os dados atualmente gerados. As informações sobre medicamentos e produtos biológicos em populações pediátricas devem ser suficientemente caracterizadas, levando a ensaios elaborados adequadamente para avaliar a eficácia e segurança. O número de indivíduos em um ensaio clínico deve ser suficientemente robusto para responder às questões de segurança.

A população avaliada para aspectos de segurança no estudo fase 2b incluiu apenas 368 participantes entre 3 e 17 anos. Não foi informado quantos participantes em cada subgrupo de faixa etária, mas foi planejada a inclusão de menos participantes na faixa etária de 3 a 5 anos (75 participantes planejado) do que para as faixas etárias de 6 a 11 e de 12 a 17 anos.

No estudo de fase I / II (PRO-nCOV-1003), a segurança da vacina na dose pleiteada para a população pediátrica foi avaliada em 218 participantes de 3 a 17 anos.

Os dados totais de segurança apresentados como suporte a essa petição são referentes, portanto, a 586 participantes de população pediátrica, de 3 a 17 anos, no total, para a dosagem pleiteada. Estão ausentes informações sobre o número real de participantes em cada um dos 3 subgrupos de faixa etária, 3 a 5, 6 a 11 e de 12 a 17 anos.

Ressalta-se que as reações adversas já relatadas para a população adulta podem ter frequência e características de gravidade diferentes na população pediátrica. Além disso, reações adversas não reportadas para a população adulta podem ser relacionadas à vacina quando utilizada em populações pediátricas.

Conforme estabelecido no Anexo 1 do Guia da OMS, "Diretrizes para avaliação clínica de vacinas: expectativas regulatórias, para avaliação de segurança", o tamanho dos grupos de estudo deve levar em consideração as taxas de eventos adversos comuns e/ou clinicamente importantes esperados ou conhecidos. Considerando o perfil de segurança até o momento estabelecido para a vacina em adultos e o tamanho de amostra da população pediátrica com dados de avaliação de segurança apresentados, com 579 indivíduos no total e menos de 200 participantes em cada faixa etária, não é possível conhecer e estabelecer precisamente o perfil de segurança para a população pediátrica, especialmente para reações adversas raras e incomuns.

Assim, existe a necessidade de se estabelecer o perfil de segurança da vacina para a população pediátrica, com apresentação de dados clínicos suficientes para análise de segurança.

9 – Da avaliação risco-benefício:

Os dados clínicos de segurança apresentados foram considerados insuficientes, principalmente devido ao tamanho amostral dos estudos apresentados para suporte a esta solicitação de ampliação de uso, bem como para estabelecer o perfil de segurança na população pediátrica e conhecer a duração da potencial proteção conferida pela vacina nessa população, o que leva à **conclusão de benefício/risco desfavorável** para o uso da vacina em população pediátrica nesse momento.

Diante da avaliação técnica realizada pelos especialistas da Gerência de Produtos Biológicos e das considerações emitidas pela área técnica, destaco que se faz necessário a condução de um estudo clínico de fase III, com número robusto de indivíduos e poder estatístico suficiente para a determinação do perfil mínimo de segurança da vacina na população pediátrica, conforme já preconizado pelo guia da OMS.

Além disso, para que se possa determinar a eficácia clínica da vacina na população pediátrica, também deve ser realizada uma avaliação comparativa da imunogenicidade nas faixas etárias pediátricas com os dados de imunogenicidade da população adulta, na qual a eficácia já está definida.

Antes de manifestar o meu voto, acho importante salientar que ainda há condições críticas referentes ao cenário de pandemia mundial. O surgimento das variantes, com suas potencialidades, vem nos desafiar e nos direcionar a estudos cada vez mais minuciosos, para identificar o seu perfil de virulência. A preocupação global é a previsibilidade do potencial de transmissão e de resistência às defesas do organismo na presença dessas novas variantes.

Os avanços da imunização estão sendo refletidos na queda das médias móveis de novos casos de transmissão da COVID-19, internações resultantes dos sintomas graves da doença, bem como óbitos.

No momento da avaliação da autorização de uso emergencial **inicial** da Coronavac, foram apresentados dados que refletiram uma relação benefício versus risco favorável, mesmo considerando as incertezas inerentes a este processo, amplamente debatido. Entretanto, no contexto do **princípio da precaução**, para uma eventual autorização de uso emergencial na **população pediátrica**, devemos considerar a necessidade de se estabelecer minimamente um perfil de segurança adequado da vacina em questão.

Importante reafirmar que a vacinação completa com qualquer uma das vacinas aprovadas pela Anvisa busca oferecer proteção contra doenças graves e morte causadas por SARS-CoV-2. A vacinação também é importante para aumentar a proteção daqueles com maior risco de desenvolver a doença na forma grave, reduzindo a necessidade de hospitalização, a disseminação do vírus e prevenindo o surgimento de novas cepas de variantes de preocupação.

Contudo, uma eventual ampliação de uso de uma vacina autorizada para uso emergencial perpassa pelo preceito de que todas as condições já autorizadas estão sendo bem monitoradas e que as devidas avaliações de eficácia e segurança para a população atualmente aprovada estão bem estabelecidas. Preciso lembrar aqui que ainda existem dados pendentes que não foram apresentados à Anvisa, referentes aos estudos clínicos de fase III em adultos, como o acompanhamento da imunogenicidade, eficácia e segurança da vacina.

Desta forma, no momento, fica prejudicada a ampliação do uso da vacina Coronavac para a população pediátrica, sem que se tenham os dados completos de acompanhamento da eficácia, segurança e imunogenicidade na população adulta, bem como um perfil de segurança robusto e bem estabelecido em estudos clínicos para população pediátrica.

No que tange à eficácia clínica da vacina na população pediátrica, esse quesito está diretamente relacionado aos dados de acompanhamento de imunogenicidade da população adulta ainda pendentes, uma vez que para o estabelecimento da eficácia na população pediátrica é necessário que se faça a avaliação comparativa da imunogenicidade com uma população para a qual já se tem dados de eficácia calculados.

Assim sendo, no desenvolvimento clínico de novas vacinas e novos medicamentos, as etapas e protocolos a serem seguidos são como degraus de uma escada, não conseguiremos atingir o topo sem vencer cada nível com passos firmes.

Desta forma, o Instituto Butantan deve continuar a gerar os dados de acompanhamento da população adulta, conforme estabelecido previamente em termo de compromisso, e promover a realização de um estudo clínico de fase 3 com número robusto e suficiente para o estabelecimento do perfil de segurança adequado na população pediátrica.

Por fim, tanto a solicitação de ampliação de uso para a população pediátrica bem como a avaliação técnica relativa à manutenção dos benefícios versus riscos da vacina Coronavac foi avaliada com os mesmos critérios de urgência das solicitações anteriores pela Gerência-Geral de Medicamentos e Produtos Biológicos - GGMD, para avaliação dos dados e informações aditadas ao processo, bem como dados de estudos publicados, as quais consideraram o cenário de manutenção da situação de emergência de saúde pública, atualmente presente no Brasil e no mundo.

A avaliação e manifestação da Gerência Geral de Monitoramento de produtos sujeitos à vigilância sanitária - GGMON se ateve à avaliação técnica relativa à manutenção dos benefícios versus riscos da vacina Coronavac.

A Anvisa poderá, ainda, revisar e ajustar as condições para o uso emergencial em resposta a quaisquer resultados que sejam considerados relevantes, incluindo os dados e informações provenientes de outras autoridades reguladoras.

3. Voto

Pelo exposto, e considerando o cenário pandêmico atual, **VOTO POR:**

1. **MANTER** a Autorização temporária de Uso Emergencial (AUE), em caráter experimental, da vacina Coronavac considerando a continuidade da relação benefício versus risco favorável;
2. **DETERMINAR** que o Instituto Butantan apresente os dados complementares de imunogenicidade e de acompanhamento da população adulta, conforme cronograma estabelecido pela GGMed, nas condições do Termo de Compromisso e solicitado pela Gerência Geral de Medicamentos e Produtos Biológicos;
3. **RECOMENDAR** ao Programa Nacional de Imunização (PNI) do Ministério da Saúde (MS), que, mediante avaliação de oportunidade e conveniência, no contexto da política de saúde pública para o enfrentamento da pandemia, e baseados em evidências técnicas consistentes, considere a possibilidade de indicação de uma dose de reforço, em caráter experimental, para grupos que receberam duas doses da vacina Coronavac, destacadamente para públicos-alvo prioritários, tais como pacientes imunocomprometidos ou idosos, em especial os acima de 80 anos;
4. **NÃO APROVAR**, neste momento, a ampliação de uso da vacina Coronavac para população pediátrica, devendo o Instituto Butantan apresentar os dados de acompanhamento da população adulta, conforme estabelecido previamente em termo de compromisso, e adequar o pedido de ampliação de uso da vacina com a apresentação de estudos clínicos de fase 3 concluídos ou com os resultados provisórios de um ou mais estudos clínicos, capaz de estabelecer o perfil de eficácia e segurança na população pediátrica.

Sendo este o voto que submeto à apreciação e à deliberação desta Diretoria Colegiada.

[1] [https://www.thelancet.com/journals/laninf/article/PIIS1473-3099\(21\)00319-4/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/laninf/article/PIIS1473-3099(21)00319-4/fulltext)

[2] <https://www.nejm.org/doi/pdf/10.1056/NEJMoa2107715?articleTools=true>

[3] [https://www.thelancet.com/journals/laninf/article/PIIS1473-3099\(21\)00319-4/fulltext?utm_campaign=lancet-covid21&utm_content=172361229&utm_medium=social&utm_source=facebook&hss_channel=fbp-374651963469](https://www.thelancet.com/journals/laninf/article/PIIS1473-3099(21)00319-4/fulltext?utm_campaign=lancet-covid21&utm_content=172361229&utm_medium=social&utm_source=facebook&hss_channel=fbp-374651963469)

[4] <https://www.nature.com/articles/s41591-021-01469-5>

[5] <https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/coronavirus-covid-19-update-fda-authorizes-additional-vaccine-dose-certain-immunocompromised>

[6] <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa2107715>

[7] <https://www.who.int/news/item/10-08-2021-interim-statement-on-covid-19-vaccine-booster-doses>

[8] <https://www.cdc.gov/media/releases/2021/s0813-additional-mRNA-mrna-dose.html>

[9] <https://www.nature.com/articles/d41586-021-02158-6>

[10] [covid-19-booster-shots-for-older-americans-might-be-needed.](https://www.nature.com/articles/d41586-021-02158-6)

[11] <https://www.nature.com/articles/d41586-021-02158-6>



Documento assinado eletronicamente por **Meiruze Sousa Freitas, Diretora**, em 18/08/2021, às 19:18, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. § 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 **1569784** e o código CRC **186E561A**.