

**VOTO Nº 214/2021/SEI/DIRE2/ANVISA**

Processo nº 25351.931900/2021-84

Avaliação da Anvisa sobre doses de reforço para as vacinas contra a Covid-19

Áreas responsáveis: Gerência Geral de Medicamentos e Produtos Biológicos (GGMED) e Gerência-Geral de Monitoramento de Produtos Sujeitos à Vigilância Sanitária (GGMON)

Relatora: Meiruze Sousa Freitas

1. RELATÓRIO

O presente voto trata da avaliação da Anvisa sobre a recomendação de doses de reforço para as vacinas contra a Covid-19 aplicadas no Brasil.

No dia 16/11/2021, o Ministério da Saúde anunciou a Campanha Mega Vacinação, ampliando a recomendação da dose de reforço para toda a população adulta acima de 18 anos que tenha concluído a imunização contra a Covid-19 há pelo menos 5 meses.

No dia 17/11/2021, a Secretaria Extraordinária do Enfrentamento à Covid-19 (Secovid) do Ministério da Saúde, emitiu a Nota Técnica nº 59/2021-SECOVID/GAB/SECOVID/MS, com as seguintes orientações:

“Uma dose de reforço da vacina covid-19 para todos os indivíduos com mais de 18 anos de idade, que deverá ser administrada 5 meses após a última dose do esquema vacinal primário dos imunizantes Pfizer, AstraZeneca e Coronavac.

A vacina a ser utilizada para a dose de reforço deverá ser, preferencialmente, da plataforma de RNA mensageiro (Pfizer/Wyeth) ou, de maneira alternativa, vacina de vetor viral (Janssen ou AstraZeneca), independente do esquema vacinal primário.”

Considerando o impacto da decisão do Ministério da Saúde na atribuição legal da Agência, conforme disciplinada pelo Art. 8º da Lei nº 9.782, de 26 de janeiro de 1999, após a primeira avaliação de qual seria o novo cenário da vacinação contra a COVID-19, no dia 17/11/2021, às 22:01:45, a Anvisa enviou, por e-mail, o Ofício nº 492/2021/SEI/GADIP-DP/ANVISA, assinado pelos cinco diretores, ao Ministério da Saúde, fazendo considerações e solicitando esclarecimentos e informações sobre a recomendação de dose de reforço.

Na data de 24/11/2021, às 8:22:01, o Ministério da Saúde protocolou o OFÍCIO Nº 1564/2021/DATDOF/CGGM/GM/MS, junto ao processo SEI nº 25351.931900/2021-84, em resposta ao Ofício nº 492/2021/SEI/GADIP-DP/ANVISA.

No referido Ofício, o Ministério da Saúde discorre sobre o cenário epidemiológico no Brasil e coloca que as estratégias de vacinação vigentes estão contidas nas Notas Técnicas emitidas por aquele órgão.

Cabe destacar aqui o seguinte trecho contido no Ofício:

25. Referida Nota assim recomendou:

I - Uma dose de reforço da vacina covid-19 para todos os indivíduos com mais de 18 anos de idade, que deverá ser administrada 5 meses após a última dose do esquema vacinal primário dos imunizantes Pfizer, AstraZeneca e Coronavac; e

II - A vacina a ser utilizada para a dose de reforço deverá ser, **preferencialmente, da plataforma de RNA mensageiro (Pfizer/Wyeth) ou, de maneira alternativa, vacina de vetor viral (Janssen ou AstraZeneca)**, independente do esquema vacinal primário.

26. Como vislumbrado, a estratégia para as doses de reforço é preferencialmente da plataforma RNA mensageiro ou, alternativamente, vacina de vetor viral. **Assim, recomendamos o esquema homólogo para os imunizantes da Pfizer e Janssen e heterólogo para os demais, orientação já consolidada nas Notas Técnicas anteriores que trataram da dose de reforço para população acima de 60 anos e trabalhadores da saúde.**” (grifo nosso)

2. DA ANÁLISE

Inicialmente, é importante considerar que o objetivo geral da vacinação contra a COVID-19 no Brasil é a proteção individual e coletiva da população dos danos causados pelo vírus SARS-CoV-2, principalmente por meio da redução da mortalidade causada pela COVID-19.

Neste sentido, a Anvisa tem trabalhado intensamente para que seja alcançada a mais alta cobertura vacinal com o esquema primário de vacinação (duas doses ou dose única) para todos os brasileiros elegíveis ao uso dos imunizantes autorizados por essa Autoridade Regulatória Nacional, como a forma mais eficaz para prevenir casos graves.

Ademais, há que se lembrar a recomendação emitida pela Agência em 18 de agosto de 2021, que considerou os estudos de efetividade e o cenário da pandemia no Brasil à época, quando indicou a possibilidade de uma dose de reforço, em caráter experimental, para grupos que receberam duas doses da vacina CoronaVac, priorizando públicos-alvo específicos como pacientes imunocomprometidos e idosos.

Não obstante, ainda que as vacinas contra a COVID-19 continuem a ser eficazes contra a forma grave da doença, incluindo a causada pela variante Delta (altamente transmissível), uma nova onda de casos de COVID-19 provocada por essa variante 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.

Conforme o Boletim Observatório COVID-19 publicado pela Fiocruz, em 04 de novembro de 2021, temos:

"Como em outros momentos da pandemia, é de grande valia acompanhar como a pandemia se comporta em outros países. Temos observado que a pandemia vem ganhando novos contornos nos países da Europa, e isto é um alerta de que a situação ainda não está totalmente controlada, principalmente nos países do Leste Europeu, que têm baixa cobertura da vacinação. No entanto, mesmo em locais que vacinaram a maior parte da população, há avanço de casos e hospitalizações.

.... Também é importante alertar que a taxa de letalidade da doença no Brasil, cerca de 2,8%, se mantém em valores considerados altos em relação aos padrões internacionais, o que reflete a insuficiência de programas de testagem e diagnóstico clínico de casos suspeitos e seus contatos.

...a campanha de vacinação está atingindo um dos seus principais objetivos, qual seja, a redução do impacto da doença, produzindo menos óbitos e casos graves, no entanto, sem o bloqueio completo da transmissão da doença."

Nesse cenário, em 16 de novembro 2021, o Ministério da Saúde do Brasil lançou campanha de vacinação incluindo a ampliação da dose de reforço para toda a população adulta com 18 anos de idade ou mais.

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.

Destaco 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].

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.

Ponto 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, 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[3], Canadá[4], Estados Unidos[5], Reino Unido[6], União Europeia[7] e outros.

Assim, diante do cenário atual, é fundamental que a Anvisa se pronuncie sobre o uso de dose de reforço das vacinas contra a COVID-19, especialmente considerando: o recrudescimento da pandemia em diversos países que iniciaram a vacinação antes do Brasil; as decisões adotadas pelas autoridades regulatórias internacionais sobre a dose de reforço das vacinas; os resultados preliminares dos estudos conduzidos pela Fiocruz, ainda não publicados, sobre o monitoramento das vacinas; os pedidos já protocolados na Anvisa pelas empresas desenvolvedoras das vacinas aplicadas no Brasil; as publicações na literatura científica e a recente decisão do Ministério da Saúde do Brasil de ampliar a dose de reforço para todas as pessoas com 18 anos ou mais, independente da posologia aprovada nas bulas autorizadas pela Anvisa.

De forma geral, o momento oportuno para aplicação das doses de reforço e as populações elegíveis para administração dessas doses devem considerar uma variedade de fatores, incluindo os contextos epidemiológicos locais, que estão em constante evolução, dados de efetividade, dados de segurança, aspectos de farmacovigilância, circulação de cepas variantes do vírus SARS-CoV-2 e o abastecimento das vacinas.

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.

Embora as vacinas atualmente aprovadas e disponíveis no Brasil forneçam níveis importantes de proteção contra a doença grave e morte, o aumento da transmissão da variante Delta resultou em aumento do número de infecções emergentes, especialmente na Europa e Estados Unidos, conforme amplamente divulgado na imprensa.

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[8].

Nesse sentido, a introdução de doses de reforço deve ser rigorosamente conduzida por evidências científicas e, quando conveniente, deve inicialmente ser direcionada aos grupos populacionais mais vulneráveis ao desenvolvimento das formas graves da doença.

Historicamente, em programas tradicionais de desenvolvimento de vacinas, levam-se anos de vigilância pós-comercialização para determinar o intervalo ideal entre o esquema primário e possíveis doses de reforço para sustentar a proteção de longo prazo. Entretanto, em tempos de pandemia, é preciso fornecer respostas rápidas e assertivas que busquem a proteção da saúde pública.

As evidências sobre os benefícios e riscos das doses de reforço ainda são limitadas, no entanto as estratégias de mitigar a diminuição da imunidade ao SARS-COV-2 e o surgimento de variantes do vírus intensificam o benefício da vacinação de reforço, particularmente em grupos de maior risco para a COVID-19.

Estudos científicos recentes 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[9].

Os dados da vacinação em Israel, onde doses de reforço foram administradas a um grande número de pessoas, mostraram reduções na taxa de infecção em todos os grupos de idade elegíveis, na ocorrência de doença grave naqueles com idade ≥ 40 anos e de mortes naqueles ≥ 60 anos, após a administração da dose de reforço. Uma dose de reforço também pode reduzir o potencial de indivíduos infectados de transmitirem o vírus a outros, embora as evidências científicas que apoiem isso sejam atualmente limitadas.[10]

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.

2.1. SEGURANÇA DA DOSE DE REFORÇO

Os estudos atualmente disponíveis sugerem que o perfil de segurança das vacinas após as doses de reforço são comparáveis àqueles observados após a administração das doses da vacinação primária em curto prazo. No entanto, os dados sobre a incidência de eventos adversos raros, mas potencialmente graves após doses de reforço, como miocardite e pericardite, que foram particularmente associados à segunda dose das vacinas de mRNA, Comirnaty (Pfizer), em pessoas jovens, são limitados.

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.

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.

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[11].

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[12].

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[13]. O Departamento de Saúde australiano emitiu recomendação bastante semelhante[14].

A OMS reforça que a segurança e a reatogenicidade da vacinação de reforço, incluindo o reforço heterólogo, precisam ser estudadas em maior escala[15].

De acordo com a Nota Técnica nº 96/2021/SEI/GFARM/GGMON/DIRE5/ANVISA, de 23 de novembro de 2021, a princípio, os efeitos colaterais mais comumente relatados por indivíduos que receberam uma dose de reforço das vacinas foram dor, vermelhidão e inchaço no local da injeção, bem como fadiga, dor de cabeça, dores musculares ou articulares e calafrios.

O risco de doenças cardíacas inflamatórias ou outros efeitos colaterais muito raros após dose de reforço não é conhecido e está sendo continuamente monitorado pelas agências reguladoras dos países que adotaram a dose adicional. Tal como acontece com todos os medicamentos, a Anvisa continuará priorizando a análise de todos os dados sobre a segurança e eficácia das vacinas contra a COVID-19.

2.2. INCERTEZAS E LACUNAS DE EVIDÊNCIAS

Devo destacar que ainda existem lacunas de evidências importantes relacionadas à epidemiologia futura da COVID-19 no Brasil, à duração da proteção após as doses de reforço, à proteção contra formas graves de COVID-19, ao impacto das doses de reforço na transmissão do vírus, ao potencial para surgimento de novas variantes, à aprovação de novas vacinas e à eventual necessidade de futuras doses de reforço.

Dessa forma, o impacto, a segurança, a efetividade e o momento ideal das doses de reforço precisam ser revisados regularmente pelas empresas desenvolvedoras e pelas autoridades de saúde, na medida em que as informações se tornam disponíveis.

Particularmente, a segurança da vacinação de reforço, destacadamente a reatogenicidade, precisam ser estudadas em maior escala, incluindo o reforço heterólogo. Por isso, é primordial que haja um programa de monitoramento preparado para esse esquema vacinal, bem como adoção de estudos de efetividade que incluam essa modalidade de vacinação.

Importante lembrar que há grupos de maior prioridade para receber doses de reforço, especialmente, aqueles com fatores de maior risco para COVID-19 grave e/ou aqueles com risco ocupacional aumentado para a COVID-19, notadamente:

- Pessoas com maior risco de desenvolver a COVID-19 grave: indivíduos com 50 anos ou mais, aqueles com condições médicas subjacentes, população institucionalizada, residentes em centros de cuidados para idosos, pessoas com comorbidades, deficientes físicos e adultos em condições mais vulneráveis (por exemplo os indígenas). Nestes grupos, o benefício de uma dose de reforço é, principalmente, para reduzir o risco de COVID-19 grave.
- Pessoas com risco ocupacional aumentado de COVID-19, em especial os profissionais de saúde. Espera-se que uma dose de reforço para indivíduos neste grupo reduza a probabilidade de infecção por SARS-CoV-2 e os impactos relacionados à ocupação, ainda que se reconheça que a infecção tende a ser mais leve nesses indivíduos devido à vacinação primária anterior.

A Anvisa observa que esses grupos são considerados mais elegíveis e poderiam se beneficiar de doses de reforço, incluindo prioritariamente os primeiros indivíduos que foram vacinados na fase inicial do programa de vacinação do Brasil. A estratégia pode vir a ser expandida, se necessário,

aos demais adultos com 18 anos ou mais, assim como adotado em diversos países e conforme consta nos protocolos submetidos à Agência.

Atualmente, as doses de reforço não são recomendadas para pessoas com idade menor que 18 anos. Nessa faixa etária, é incomum a ocorrência de casos graves de COVID-19 e o curso primário de vacinas contra a COVID-19 gera uma resposta imune robusta. Portanto, as evidências disponíveis indicam que o benefício de doses adicionais de vacinas pode ser pequeno para esse grupo. Além disso, atualmente existem apenas dados limitados sobre a segurança de doses repetidas de vacina de mRNA nessa faixa etária[16].

2.3. ESQUEMA DE REFORÇO HETERÓLOGO

O esquema de reforço heterólogo se baseia em administrar como dose de reforço uma vacina de plataforma diferente da vacina administrada no esquema primário de vacinação, como, por exemplo, indivíduos que tomaram duas doses da vacina Coronavac (plataforma de vírus inativado) tomariam uma dose de reforço da vacina Comirnaty - Wyeth/Pfizer (plataforma de RNA mensageiro).

Estratégias de reforço inicial heterólogas podem oferecer vantagens imunológicas para otimizar a amplitude e longevidade da proteção alcançada com as vacinas atualmente disponíveis.

Algumas autoridades regulatórias estrangeiras (Health Canada, MHRA, FDA, EMA e TGA) têm emitido recomendações para que a dose de reforço seja aplicada após a conclusão do esquema primário de vacinação, com uma vacina da plataforma de RNA mensageiro, independente da vacina que foi utilizada no esquema primário.

Uma estratégia de vacinação heteróloga, na qual uma vacina diferente é administrada para a segunda dose em um esquema de 2 (duas) doses recomendadas, tem fundamentos científicos e apoio de relevantes autoridades de saúde, por isso é esperado que essa medida seja segura e eficaz quando aplicada à vacinação contra a COVID-19. Ainda, o uso de uma estratégia de vacinação heteróloga pode permitir que as populações sejam protegidas mais rapidamente, além de racionalizar o uso dos estoques de vacinas disponíveis.

Até o momento, a Anvisa não recebeu protocolos de estudos que possam subsidiar recomendações definitivas sobre o uso de esquemas heterólogos de vacinação para COVID-19, exceto para a vacina Janssen que submeteu o pedido também em esquema heterólogo, como dose de reforço para indivíduos que completaram o esquema primário com a Comirnaty (Pfizer/Wyeth), esta solicitação está sendo avaliada pela área técnica.

No entanto, segundo a Agência Europeia (EMA), resultados preliminares de estudos de uso heterólogo com segunda dose de vacina de mRNA (Pfizer ou Moderna) e primeira de adenovírus (Vaxzeria) na Espanha, Alemanha e no Reino Unido sugerem uma resposta imunológica satisfatória e sem preocupações adicionais de segurança.[17]

Ainda que não exista uma avaliação regulatória robusta com estudos clínicos que comprovem a eficácia e a segurança da vacinação heteróloga, permitindo a inclusão dessa posologia nas bulas das vacinas, destaca-se que, a princípio, os dados de publicações científicas sugerem que determinadas vacinas utilizadas no reforço heterólogo resultam em uma resposta imunogênica mais alta. Porém, tal estratégia também pode estar associada a alteração no perfil de segurança das vacinas.

Neste sentido, é primordial que as estratégias de monitoramento dos eventos adversos e captação dos sinais de segurança para a farmacovigilância estejam adequadas para esse novo esquema vacinal, ampliado recentemente no Brasil pela recomendação emitida pelo Ministério da Saúde.

Segundo o Programa Nacional de Vacinação, após a autorização provisória da vacina pela Autoridade de Ciências da Saúde de Singapura, o Comitê de Especialistas em Vacinação COVID-19 recomendou o seguinte: aqueles que receberam uma ou duas doses de Sinovac-CoronaVac são fortemente encorajados a tomar a terceira dose com vacinas de mRNA, pois oferece mais proteção. Conforme relatado em 18 de agosto de 2021, medida semelhante também foi adotada no Chile e no Uruguai[18][19].

Percebe-se que a vacina Cominarty tem sido extensivamente utilizada no esquema heterólogo em diversos países. Segundo a Autoridade do Reino Unido, os eventos adversos comuns são os mesmos para todas as vacinas contra a COVID-19 utilizadas no país e incluem sensação dolorosa e sensibilidade no braço onde foi aplicada a injeção, além de cansaço, febre, dor de cabeça e dores gerais ou sintomas leves semelhantes a gripe.^[20]

Em todo o mundo, também foram observados casos muito raros de inflamação do coração, denominada miocardite ou pericardite, relatados após o uso de vacinas de mRNA, como a da Pfizer. Esses eventos adversos foram identificados particularmente em adolescentes e adultos jovens, predominantemente do sexo masculino, acima de 16 anos, e podem ocorrer, principalmente, após a segunda dose da vacina. A gravidade dos casos pode variar e a maioria das pessoas que apresentou o evento após vacinação com imunizante contra a COVID-19 de mRNA e recebeu o atendimento médico respondeu bem ao tratamento aplicado. Todavia, a recomendação é que o médico deva ser consultado com urgência se, após a vacinação de reforço com a Cominarty, a pessoa sentir sintomas como dor no peito, falta de ar e palpitações.

Títulos de anticorpos mais altos foram observados após o uso de vacinas de mRNA, quando comparados com as vacinas de vetor viral e vírus inativado. Embora correlatos de proteção contra o SARS-CoV-2 ainda não tenham sido claramente definidos, um título de anticorpo mais alto pode estar associado à maior duração de proteção contra a infecção sintomática, incluindo contra variantes de preocupação.

Importante destacar a alta imunogenicidade de vacinas com a tecnologia mRNA, bem como os dados de segurança e eficácia gerados com a sua larga aplicação no mundo, 149 países aplicam a vacina Cominarty.

2.4. **ESQUEMA DE REFORÇO HOMÓLOGO**

As solicitações de avaliação regulatória submetidas à Anvisa, até o presente momento, referem-se à alteração de posologia do texto de bula das vacinas contra a COVID-19 prevendo uma dose de reforço homólogo (dose extra coincidente com a vacina usada no esquema de vacinação primário), com exceção da vacina Janssen que submeteu o pedido também em esquema heterólogo, como dose de reforço para quem completou o esquema primário com a Comirnaty.

2.5. **CENÁRIO REGULATÓRIO DAS VACINAS PARA A DOSE DE REFORÇO**

- **Comirnaty (Wyeth/Pfizer)**

A empresa detentora do registro da vacina Cominarty, 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 homóloga. 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. [\[21\]](#)

- **Coronovac/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 Coronovac. Apesar da ausência de dados regulatórios para inclusão em bula de alegação sobre a necessidade de revacinação com a Coronovac, 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.

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.

2.6. RECOMENDAÇÕES

Após toda essa contextualização, siga para as recomendações.

Reafirmo que o mais adequado seria ter aprovado por meio do rito regulatório e científico da Anvisa a aprovação da dose de reforço, permitindo a inclusão dessa posologia nas diferentes vacinas aprovadas no Brasil. Entretanto, a realidade nos impõe olhar todo o cenário e apontar a direção que, no momento, identificamos como de maior controle, sob o ponto de vista da vigilância sanitária.

Assim, considerando a decisão já tomada pelo Ministério da Saúde para ampliar a dose de reforço para todos os indivíduos com 18 anos ou mais, a qual ocorreu sem consulta prévia à Agência,

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. Com isso, 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 MS.

Neste contexto, caso o Ministério da Saúde mantenha a decisão de aplicar a doses de reforço, independente da bula aprovada pela Anvisa, de modo a contribuir na proteção à saúde, em cumprimento à missão da Agência e para aprimorar o Plano Nacional de Vacinação contra a Covid-19, recomendamos:

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 já tomada pelo Ministério da Saúde, é necessário fazer outras importantes recomendações:

Caso o Ministério da Saúde mantenha a decisão de aplicar a doses de reforço, independente da bula aprovada pela Anvisa, recomendamos 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, referente a vacina de vírus inativado avaliada pela Anvisa que teve a eficácia vacinal relativamente menor em comparação com as vacinas de mRNA, a resposta imunogênica da vacina mRNA, onde a 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, a vacina heteróloga de tecnologia mRNA aprovada pela Anvisa, para o esquema da vacinação de reforço referente ao esquema primário da vacina Coronavac.

2.7. CONSIDERAÇÕES FINAIS

Alcançar alta cobertura do esquema primário de vacinação, deve continuar sendo o foco principal e prioritário do programa de vacinação contra a COVID-19 no Brasil. Nesse sentido, uma análise de risco / benefício do contexto brasileiro deve estar no centro do processo da tomada de decisão pública.

Reitero que as vacinas devem ser utilizadas conforme condições aprovadas pela Anvisa e que essas recomendações não configuram aprovação ou reprovação regulatória dos esquemas de vacinação adotados pelo Ministério da Saúde. Ainda, destaco que essas recomendações podem ser aprimoradas ou modificadas após a aprovação dos protocolos submetidos à Anvisa e quando avaliadas novas evidências científicas.

É neste sentido que a Agência vem acompanhando de perto as pesquisas sobre segurança e eficácia de doses adicionais e de reforço para subsidiar suas tomadas de decisões, de forma que as recomendações desta Anvisa serão reexaminadas continuamente, na medida em que novos dados forem surgindo, em especial as decisões dos protocolos submetidos na Agência.

Reforço que para avaliação de efetividade são necessários estudos populacionais, idealmente com a utilização de grupos de comparação, o que permitirá a geração de dados para a contínua avaliação do perfil de benefício e risco do uso das vacinas, incluindo de doses de reforço.

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.

Por fim, é importante apoiar o uso de uma única dose de reforço para aqueles que já completaram o curso primário da vacinação contra a COVID-19 há seis meses ou em período menor, desde que seja sustentado por estudos robustos, e apoiado por dados epidemiológicos e com adequado monitoramento das reações adversas e com a condução dos estudos de efetividade das vacinas.

3. VOTO

Por todo exposto, voto pela **aprovação** das recomendações aqui proferidas e que essas recomendações sejam enviadas ao Ministério da Saúde.

É este o voto que submeto à Diretoria Colegiada.

REFERÊNCIAS:

- [1] 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.
- [2] 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.
- [3] Australian Technical Advisory Group on Immunisation(ATAGI). ATAGI recommendations on the use of a booster dose of COVID-19 vaccine. Disponível em <https://www.health.gov.au/resources/publications/atagi-recommendations-on-the-use-of-a-booster-dose-of-covid-19-vaccine>. Acessado em 22/11/2021.
- [4] Ministry of Health Canada. COVID-19 Vaccine Third Dose Recommendations. Disponível em: https://www.health.gov.on.ca/en/pro/programs/publichealth/coronavirus/docs/vaccine/COVID-19_vaccine_third_dose_recommendations.pdf. Acessado em 22/11/2021.
- [5] CDC/EUA. Considerations for use of a COVID-19 vaccine booster dose. Disponível em <https://www.cdc.gov/vaccines/covid-19/clinical-considerations/covid-19-vaccines-us.html#considerations-covid19-vax-booster>. Acessado em 22/11/2021.
- [6] UK Health Security Agency. COVID-19 vaccination: a guide to booster vaccination for individuals aged 40 years and over. Disponível em: <https://www.gov.uk/government/publications/covid-19-vaccination-booster-dose-resources/covid-19-vaccination-a-guide-to-booster-vaccination>. Acessado em 22/11/2021
- [7] 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: 22/11/2021.
- [8] 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.
- [9] 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.
- [10] BEN DAVID, [ShirleyShapiro](#); [SHAMIR-STEIN, Na'ama](#); [GEZ, Sharon Baruch](#); [LERNER, Uri](#); [RAHAMIM-COHEN Daniella](#); [ZOHAR, Anat Ekka](#). Reactogenicity of a third BNT162b2 mRNA COVID-19 vaccine among immunocompromised individuals and seniors - A nationwide survey. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1521661621001972?via%3Dihub>. Acesso em: 23/11/2021.
- [11] 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.
- [12] 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.
- [13] 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.
- [14] 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.
- [15] 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.
- [16] ATAGI recommendations on the use of a booster dose of COVID-19 vaccine. The Australian Technical Advisory Group on Immunisation (ATAGI) have developed recommendations on the use of additional (booster) doses of COVID-19 vaccine. Disponível em: <https://www.health.gov.au/resources/publications/atagi-recommendations-on-the-use-of-a-booster-dose-of-covid-19-vaccine>. Acesso em 24/11/2021.
- [17] EMA. EMA and ECDC update on COVID-19. Disponível em: <https://www.ema.europa.eu/en/news/ema-ecdc-update-covid-19>. Acessado em 22/11/2021.
- [18] Singapore Government Agency. Sinovac-CoronaVac included in the National Vaccination Programme Disponível em: <https://www.gov.sg/article/sinovac-coronavac-included-in-the-national-vaccination-programme>. Acessado em 24/11/2021.
- [19] Sinovac-CoronaVac included in the National Vaccination Programme. This will cater to those medically ineligible for the mRNA COVID-19 vaccines. Disponível em: <https://www.gov.sg/article/sinovac-coronavac-included-in-the-national-vaccination-programme>. Acessado em 22/11/2021.
- [20] UK Health Security Agency. Guidance COVID-19 vaccination: a guide to booster vaccination for individuals aged 40 years and over. Disponível em: <https://www.gov.uk/government/publications/covid-19-vaccination-booster-dose-resources/covid-19-vaccination-a-guide-to-booster-vaccination>. Acessado em 22/11/2021.
- [21] Coronavirus (COVID-19) Update: FDA Takes Additional Actions on the Use of a Booster Dose for COVID-19 Vaccines. Disponível em: <https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/coronavirus-covid-19-update-fda-takes-additional-actions-use-booster-dose-covid-19-vaccines>. Acessado em: 23/11/2021.



Documento assinado eletronicamente por **Meiruze Sousa Freitas, Diretora**, em 24/11/2021, às 16:56, 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 **1682800** e o código CRC **E712946F**.

Referência: Processo nº 25351.931900/2021-84

SEI nº 1682800