



VOTO Nº 280/2021/SEI/DIRE5/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)

Relator: Alex Machado Campos

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, particularmente nos aspectos relacionados ao monitoramento.

No dia 16/11/2021, o Ministério da Saúde anunciou a campanha de 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.

Tal decisão, considerando-se seu impacto relevante na saúde pública de nosso país, requer da Anvisa ações regulatórias que viabilizem o cumprimento de sua competência legal, estabelecida pela Lei nº 9.792, de 1999, de regulamentar, controlar e fiscalizar os produtos e serviços que envolvam risco à saúde pública.

Antes de passar à análise e diante do relatório já muito bem apresentado pela Diretora Relatora, a quem parabeno pela completude do Voto, reitero que a Anvisa, ao longo de todo o curso da pandemia de COVID-19, tem trabalhado para tomar decisões oportunas de saúde pública, a partir das melhores evidências técnicas e científicas disponíveis, considerando a evolução do cenário epidemiológico e sempre de forma a assegurar a promoção e proteção da saúde da população.

As vacinas COVID-19 provaram ser a melhor e mais eficaz defesa contra a COVID-19. E é por isso que esta Agência vem empreendendo todos os esforços para garantir a imunidade adequada da população, a partir de vacinas avaliadas quanto aos seus aspectos de qualidade, segurança e eficácia.

2. Análise

Alcançar uma alta cobertura do esquema primário de vacinação deve continuar sendo o foco e principal prioridade de qualquer programa de vacinação contra a COVID-19. Até o momento, os dados mostram que a série primária das vacinas contra a COVID-19 mantém a alta eficácia da vacina sem evidências de declínio devido a doenças graves, hospitalização e morte por COVID-19 na maioria das populações. Apesar de algumas evidências de aumento do risco de infecção ao longo do tempo, aqueles vacinados contra COVID-19 com uma série de duas doses ou dose única continuam a demonstrar probabilidades significativamente menores de infecção pelo SARS-CoV-2 em comparação com indivíduos não vacinados e, quando ocorrem infecções, os sintomas tendem a ser mais leves nos casos vacinados.

Nas circunstâncias em que o Ministério da Saúde anunciou a possibilidade de uso no Brasil de diferentes esquemas de doses de reforço, tanto homólogos quanto heterólogos, há de se ressaltar que os dados sobre a vacinação heteróloga, na qual uma vacina diferente é administrada como dose de reforço, ainda são bastante limitados, o que invoca a necessidade de precaução e de um esquema específico de monitoramento, a fim de que eventuais sinais de segurança possam ser identificados de forma oportuna.

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 uma alteração no perfil de segurança das vacinas, por se tratar de um esquema potencialmente mais reatogênico.

Portanto, no cenário de ausência de dados, a adoção de um esquema homólogo de vacinação se traduz em estratégia cautelosa até que uma avaliação regulatória robusta esteja disponível para subsidiar a avaliação dos riscos e benefícios de esquemas alternativos.

O monitoramento do uso de vacinas Covid-19 no Brasil tem sido realizado pela Anvisa desde que a vacinação se iniciou, ainda no dia 17/01/2021 com a vacina Coronavac, sendo registrados eventos adversos pós-vacinação (EAPV) a partir do dia 21/01/2021.

Como parte do processo de avaliação de segurança, é esperado que todas as vacinas apresentem eventos adversos. Porém, o benefício do uso do imunizante em populações recomendadas supera o risco desses efeitos - ao prevenir a instalação da doença ou de seu agravamento.

Com o uso das vacinas em massa, podem surgir eventos não identificados nos ensaios clínicos conduzidos para suportar a autorização regulatória do produto e, por este motivo, se faz necessária a vigilância pós-comercialização e pós-uso das vacinas.

Sua perpetuidade visa apoiar a avaliação dos benefícios de uso e dos riscos existentes na prevenção da doença e da gravidade que se deseja eliminar ou tratar. Assim, para além do registro ou da concessão de uso emergencial, **o papel da Anvisa também é monitorar continuamente a segurança das vacinas** durante todo o período em que estiver sendo utilizada no país. Tal monitoramento permite a avaliação contínua do perfil de benefícios e riscos dos imunizantes, além de gerar ações de comunicação à população, de forma transparente e técnica.

A Farmacovigilância considera um conjunto de dados para avaliar a relação benefício-risco, principalmente: os sumários executivos mensais e os Relatórios Periódicos de Avaliação Benefício-Risco trimestrais disponibilizados pela empresa detentora da autorização; os sinais de segurança gerados pelas notificações de eventos adversos incluídas na base de dados do Programa Internacional de Monitoramento de Medicamentos da Organização Mundial de Saúde, via VigiMed; o intercâmbio de informações com as Autoridades Regulatórias de outros países; resultados de estudos nacionais e internacionais; e discussões em fóruns com especialistas.

O conjunto de notificações pode gerar informações importantes acerca do comportamento das vacinas em uso no território brasileiro e se configura importante instrumento de monitoramento.

As notificações de eventos adversos pós-vacinação (EAPV) incluídas no sistema VigiMed podem gerar um sinal de segurança a partir de algoritmo utilizado na base de dados da Organização Mundial de Saúde (OMS), à qual a Anvisa tem acesso. Desta forma, os dados brasileiros podem auxiliar não somente a Anvisa, mas também outras autoridades regulatórias ao redor do mundo, no monitoramento das vacinas utilizadas.

Especificamente quanto ao monitoramento do uso da dose de reforço no Brasil, uma análise do VigiMed foi realizada com busca por 3ª dose de vacinas contra covid-19 recebidas por meio do sistema no período entre 25 de agosto de 2021, quando o Ministério da Saúde anunciou sua recomendação pela dose de reforço para imunossuprimidos e idosos, e 22 de novembro de 2021. Não foi possível utilizar o VigiLyze para a pesquisa porque ainda não possui filtro para a terceira dose ou dose de reforço, o que impede análise e comparação com dados internacionais.

Neste ponto, merece destaque o trilha regulatório seguido no caso da recomendação do Ministério da Saúde para aplicação da dose de reforço em imunossuprimidos e idosos. Tal recomendação

foi precedida de avaliação da Anvisa, que, em 18 de agosto de 2021, considerando os estudos de efetividade e o cenário da pandemia no Brasil à época, 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. Para tanto, a Agência considerou os dados técnicos e científicos disponíveis, a fim de subsidiar as ações de saúde pública do Ministério da Saúde de forma oportuna e tecnicamente sustentada.

De acordo com a Gerência de Farmacovigilância (GFARM), que se manifestou por meio da Nota Técnica nº 96/2021/SEI/GFARM/GGMON/DIRE5/ANVISA, no período analisado, foram recebidas 169 notificações sobre suspeitas de eventos adversos pós-vacinação com dose de reforço. Todas são relacionadas à vacina Corminaty®, provavelmente porque esta foi a vacina tida como preferencial para doses de reforço para os grupos de risco.

Já quanto à idade das pessoas que tiveram suspeitas de eventos adversos, 38% entre 18 e 59 anos e 17% com 60 anos ou mais. Em 45% das notificações, essa informação não foi identificada, o que prejudica a análise de eventos adversos importantes identificados com esta vacina no pós-mercado, a miocardite e a pericardite, visto que são eventos que acometem pessoas mais jovens, especialmente abaixo de 30 anos.

Quanto à gravidade, 83% dos eventos adversos foram considerados leves e transitórios, como dor de cabeça, febre, dor no local da aplicação, calafrios, fadiga. Dentre as suspeitas de eventos adversos graves notificados (17%), citam-se pericardite, Síndrome Guillain-Barré, perda de visão, perda auditiva, reação anaflática, trombose venosa profunda.

Reforço que a notificação espontânea permanece insubstituível na geração de sinais e alertas em segurança de medicamentos, apesar de suas limitações inerentes. Ela tem um papel predominante na geração de hipóteses para reações adversas graves a medicamentos, notadamente aquelas que resultam em internação hospitalar ou morte.

Outro aspecto de grande importância quando se trata de recomendação de novos esquemas vacinais refere-se aos estudos de efetividade, que podem fornecer dados sobre o benefício da vacinação em condições normais de uso, diferentemente das condições controladas dos estudos clínicos. Para avaliação de efetividade, fazem-se necessários estudos populacionais, idealmente com a utilização de um grupo de comparação.

O papel da Anvisa no monitoramento das vacinas em uso no país envolve a análise prioritária das notificações relacionadas ao uso de vacinas contra a Covid-19, sendo todas avaliadas tempestivamente quanto à causalidade. Tal avaliação visa determinar a real relação entre o evento adverso e o produto suspeito.

Ademais, sempre que necessário, o plano de gerenciamento de riscos apresentado pelas empresas quando do registro ou autorização de uso emergencial, é revisitado, para as adequações que se fizerem necessárias, a fim de que as empresas cumpram seu papel na minimização de riscos e no monitoramento das vacinas disponibilizadas à população.

A participação das empresas nesse processo é de grande valia e segue estratégias internacionais das melhores práticas de farmacovigilância.

Além da análise dos EAPV, cumpre à Anvisa o gerenciamento de riscos identificados no monitoramento da segurança das vacinas, compreendendo a comunicação de risco e tomada de medidas sanitárias pertinentes. Sempre que identificado sinal de segurança, comunicações de risco são elaboradas e amplamente divulgadas no site da Anvisa, nas redes sociais da Agência, além de e-mails aos usuários do sistema VigiMed, dentre os quais estão hospitais de referência no Brasil.

Como exemplo, com relação à comunicação de riscos relacionados a EAPV graves do uso de vacinas contra a Covid-19, destacam-se as seguintes ações:

a) alteração de bula de vacinas autorizadas, para inclusão de ocorrências, advertências, precauções e riscos associados:

- Vacina Oxford/Astrazeneca/Fiocruz: inclusão de possíveis ocorrências tromboembólicas com trombocitopenia; contra-indicação de uso para pessoas com histórico de síndrome de

extravasamento capilar; possível risco de Síndrome de Guillain-Barré.

- Vacina Janssen: inclusão de possíveis ocorrências tromboembólicas com trombocitopenia; contraindicação de uso para pessoas com histórico de síndrome de extravasamento capilar; possível risco de Síndrome de Guillain-Barré; inclusão de possíveis ocorrências de linfadenopatia, parestesia e hipoestesia, tinido, diarreia e vômitos.

- Vacina Wyeth/Pfizer: inclusão de miocardite e pericardite na seção de advertências e precauções.

- Vacina Coronavac/Instituto Butantan: inclusão sobre possível risco de Síndrome de Guillain-Barré.

b) emissão de [Comunicados](#) de Riscos:

- 11/03/2021: Comunicado GGMON 001/2021 - Agência Europeia de Medicamentos (EMA) investiga ocorrência de eventos adversos de vacina.

- 16/03/2021: Comunicado GGMON 002/2021 - Análise de Farmacovigilância mantém relação benefício-risco da vacina Oxford/AstraZeneca e Fiocruz.

- 07/04/2021: Comunicado GGMON 004/2021 - Alteração de bula da vacina Oxford/AstraZeneca/Fiocruz contra COVID-19.

- 11/05/2021: Comunicado GGMON 005/2021 - Recomendação sobre suspensão da vacinação de gestantes com a vacina Oxford/AstraZeneca/Fiocruz contra COVID-19.

- 22/06/2021: Comunicado GGMON 006/2021 - Detecção de casos de trombose em combinação com trombocitopenia associados às vacinas COVID-19 com plataforma de adenovírus (vacinas Oxford/AstraZeneca/Fiocruz e Janssen).

- 02/07/2021: Comunicado GGMON 007/2021 - Casos de miocardite e pericardite pós-vacinação com vacinas de plataforma de RNA mensageiro, como Pfizer e Moderna.

- 26/07/2021: Comunicado GGMON 008/2021 - Síndrome de Guillain-Barré pós-vacinação contra COVID-19: alteração de bulas das vacinas Oxford/Astrazeneca/Fiocruz, Janssen e Coronavac.

c) Alertas emitidos:

- 12/08: Vacina Coronavac com nova apresentação e volume;

- 21/06: Anvisa alerta para isenção de bulas nas embalagens e informações de rotulagem para determinados medicamentos de uso restrito a hospitais, clínicas, ambulatórios e serviços de atenção domiciliar;

- 21/06: Anvisa alerta aos profissionais de saúde para as diferenças no processo de vacinação entre as vacinas contra a Covid-19;

- 27/05: Anvisa alerta para os riscos do uso indiscriminado de paracetamol;

- 30/04: Anvisa alerta os profissionais de saúde para o risco aumentado de erros de medicação relacionados aos medicamentos importados em outros idiomas;

- 25/03: Vacinas contra a Covid-19 não são intercambiáveis;

- 26/01: Alerta para a utilização de frascos multidoses de 5 mL da Coronavac.

d) Campanha de comunicação sobre farmacovigilância em junho de 2021 (<https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/noticias-anvisa/2021/notificacao-de-evento-adverso-tudo-o-que-voce-precisa-saber>);

e) Vídeos explicativos na série Anvisa Esclarece em agosto de 2021 (<https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/noticias-anvisa/2021/notificacao-de-eventos-adversos-anvisa-esclarece>);

f) Novo formulário de notificação para profissionais de saúde e cidadãos foi disponibilizado pela Anvisa em setembro de 2021, o qual possui interface mais amigável e com usabilidade mais intuitiva,

o que favorece o recebimento de relatos. Há QR Code que leva à ficha, o que foi amplamente divulgado pela Agência.

No que se refere ao cenário internacional, de um modo geral, as autoridades regulatórias destacam que as informações sobre segurança da vacinação com doses de reforço são limitadas e que o monitoramento contínuo da Farmacovigilância se faz necessário.

Nesse aspecto, conforme mencionado nas apresentações das áreas técnicas, reforço as incertezas ainda existentes quanto ao uso de doses de reforço das vacinas Covid-19. Os dados de segurança são limitados, havendo necessidade de ampliação e aprofundamento de estudos de bases populacionais.

Ademais, por se tratar de um uso off label, na maioria dos casos, ou seja, fora das recomendações previstas em texto de bula, torna-se ainda mais importante o monitoramento próximo de todos os indivíduos que recebam doses de reforço das vacinas contra a Covid-19 no Brasil. Tal monitoramento contribuirá na geração de dados que podem ratificar ou demandar alterações nos esquemas vacinais adotados.

Portanto, diante do exposto e considerando-se as competências legais atribuídas à Anvisa, alinhadas ao seu papel na avaliação da qualidade, segurança e eficácia das vacinas disponibilizadas à população, no monitoramento do seu uso e na adoção de medidas de comunicação e minimização de riscos, reitero os termos trazidos pela Relatora, de que o melhor caminho para a adoção de novos esquemas vacinais deve envolver a Autoridade Sanitária do país.

A Anvisa é uma Agência de referência internacional, com participação ativa nos mais importantes fóruns mundiais de convergência regulatória. A Agência também mantém diálogo permanente com as principais autoridades reguladoras, tanto no âmbito bilateral quanto multilateral (na Organização Mundial da Saúde - OMS e na Organização Pan-Americana da Saúde - Opas).

A Agência é a única autoridade de um país em desenvolvimento a integrar o Comitê Executivo da Coalizão Internacional de Autoridades Reguladoras de Medicamentos (ICMRA, na sigla em inglês), que reúne as principais agências reguladoras do mundo. Também integra o Comitê Gestor do Conselho Internacional de Harmonização de Requisitos Técnicos para Produtos Farmacêuticos de Uso Humano (ICH, na sigla em inglês), fórum que reúne autoridades reguladoras e associações de indústrias farmacêuticas para discutir aspectos técnicos e científicos para o registro de medicamentos.

No âmbito do combate à pandemia de Covid-19, a Anvisa tem acompanhado e contribuído com sua experiência para as discussões internacionais. Servidores da Agência, por exemplo, estão atuando em conjunto com a OMS na avaliação das vacinas submetidas à Organização.

Destaco, ainda, que a Anvisa é uma das autoridades reguladoras com mais rápido processo decisório em relação à avaliação de vacinas. No caso dos produtos para os quais foi concedida autorização de uso emergencial em 17 de janeiro, o pleito foi avaliado em nove dias. Não há registro de outra autoridade que tenha procedido a uma avaliação semelhante em menos tempo.

Portanto, considerando a decisão tomada pelo Ministério da Saúde e o início da aplicação de doses de reforço de forma mais ampla na população resta à Anvisa recomendar as ações de monitoramento necessária ao adequado acompanhamento pós-uso dos imunizantes, nos termos colocados pela Relatora, os quais acompanho na integralidade.

Destaco, particularmente, a necessidade de acompanhamento específico no caso de esquemas heterólogos de vacinação, dado o seu potencial de maior reatogenicidade e diante da limitação de dados de segurança disponíveis até este momento.

No campo regulatório, sabemos que existem diferentes plataformas vacinas, as quais contribuem, sobremaneira, na imunização e permitem que diferentes populações sejam elegíveis à vacinação, de acordo com suas particularidades.

Nesse sentido, reitero a importância da disponibilização dessas diferentes plataformas no combate à pandemia. Mas, como Agência, precisamos seguir as evidências e os dados. A Anvisa não se pauta de qualquer fonte, que não a ciência. E pelos dados que dispomos hoje, é possível afirmar que, quando se trata da vacinação homologada, o caminho regulatório é mais previsível, pois a Anvisa já recebeu

dados das desenvolvedoras das vacinas, que pleitearam a inclusão das doses de reforço em esquemas homólogos nos textos de bula das suas vacinas. Ademais, o caminho regulatório para alteração de bula das vacinas prevê o envio de Planos de Gerenciamento de Risco (PGR), por meio do qual as empresas responsáveis pelos imunizantes estabelecem as medidas de monitoramento a serem adotadas de acordo com a especificidade de cada caso.

Todos os PGR são avaliados pela Anvisa, de modo a permitir que todas as ações de minimização de risco que se façam necessárias sejam adotadas pelas empresas que disponibilizam seus imunizantes à população. Nesses termos, reforço a necessidade de avaliação e acompanhamento regulatório das vacinas Covid-19 no Brasil.

Esta Agência está ciente de que, nem sempre, as ações de enfrentamento à pandemia são compatíveis com a dinâmica regulatória. E, por mais que o trilho regulatório ordinário não tenha sido cumprido na adoção das doses de reforço no Brasil, a Anvisa trabalhará na adoção de rotinas ainda mais robustas no campo da farmacovigilância e do monitoramento, em prol da proteção da saúde da população.

3. Voto

Conforme apontado anteriormente, alcançar uma alta cobertura da vacinação primária completa (dose única ou duas doses) deve continuar sendo o foco principal e prioritário do programa de vacinação contra a COVID-19 no Brasil.

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.

Ressalto que a Anvisa continuará avaliando e monitorando todas as vacinas contra a Covid-19, nos termos das suas atribuições legais.

Diante do exposto, ACOMPANHO O VOTO da relatora pela aprovação das recomendações proferidas, com o seu envio ao Ministério da Saúde.



Documento assinado eletronicamente por **Alex Machado Campos, Diretor**, em 24/11/2021, às 17:01, 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 **1683333** e o código CRC **3BCB240A**.