

VOTO Nº 228/2021/SEI/DIRE5/ANVISA

Processo nº 25351.901142/2021-70

Manifestação técnica relativa à análise benefício-risco da vacina Covid-19.

Área responsável: DIRE5

 Relatora: Meiruze Sousa Freitas
 Relator deste Voto: Alex Machado Campos
1. RELATÓRIO

Trata-se da análise de matérias associadas à vacina Coronavac. As deliberações desta diretoria colegiada abrangerão dois itens de pauta: a) manifestação técnica circunstanciada referente à análise benefício-risco da vacina adsorvida Covid-19 (inativada) - Coronavac, resultante do acompanhamento do uso da vacina desde a concessão de sua autorização de uso emergencial; b) avaliação de solicitação de ampliação do uso emergencial da vacina Coronavac para população pediátrica acima de 3 anos de idade.

Inicio minha avaliação ressaltando, por tudo que já foi exposto até aqui, que a vacina Coronavac tem contribuído inegavelmente para a redução dos danos da pandemia, reafirmando que a decisão da autorização de uso emergencial concedida pela Anvisa implicou na redução do número de hospitalizações e de óbitos da população beneficiada pela vacinação.

Preciso ressaltar a importância da vacina ora em discussão no contexto sanitário e epidemiológico de nosso país, desde janeiro deste ano, momento em que foi aprovada em uso emergencial, mas, sobretudo, nos dias atuais.

No Brasil, a Coronavac teve autorização de uso emergencial concedida pela Anvisa em 17/01/2021, em nome do Instituto Butantan, com base nos dados disponíveis de estudos clínicos pivotais obtidos de um ensaio clínico fase 3 que demonstraram que, até a data de corte de dados, de 16 de dezembro de 2020, para a análise interina de eficácia, houve proteção conferida pela vacina contra COVID-19, com eficácia de 50,39% a partir de 15 dias após a segunda dose em participantes que receberam duas doses de vacina.

Os resultados de eficácia atenderam aos critérios de eficácia estabelecidos no Guia 42/2020 da Anvisa e às diretrizes da Organização Mundial da Saúde - OMS sobre o perfil alvo para vacinas Covid-19. Ademais, um perfil de segurança aceitável para a vacina pôde ser estabelecido para a população geral, apesar da escassez de dados em idosos e em pacientes com comorbidades à época, conforme bastante debatido pela Agência no momento da deliberação da autorização da vacina pela Diretoria Colegiada.

Destaco que a vacina Coronavac está aprovada em 39 países, além de possuir autorização de uso emergencial concedido pela Organização Mundial de Saúde (OMS) em 01/06/21.

Conforme já destacado no Voto que subsidiou a autorização de uso emergencial da Coronavac, Voto nº 6/2021/DIRE2/ANVISA/2021/SEI/DIRE2/ANVISA, estudos complementares pós-autorização faziam-se fundamentais principalmente para avaliar o perfil de segurança em populações ou subgrupos não contemplados nos ensaios clínicos fase III, populações estas que poderiam vir a ser vacinadas por definição do Programa Nacional de Imunizações.

Dados constantes no rastreador de vacinas Covid-19 do The New York Times (<https://www.nytimes.com/interactive/2020/science/coronavirus-vaccine-tracker.html#sinovac>) mostram que a Coronavac emergiu como uma das principais vacinas da China, com um bilhão de doses distribuídas em todo o mundo até agosto de 2021.

De acordo com dados do Ministério da Saúde (<https://www.gov.br/saude/pt-br/vacinacao>), o Instituto Butantan já forneceu ao Brasil algo em torno de **83.000.000** de doses da vacina Coronavac (janeiro/21 - 8.702.348; fevereiro/21 - 4.853.000; março/21 - 22.758.970; abril/21 - 5.800.000; maio/21 - 5.116.010; junho/21 - 5.000.000; julho/21 - 10.654.000; agosto/21 - 20.000.000).

A relevância desse número pode ser confirmada quando verificamos que, até o momento, já foram aplicadas 168.157.560 doses de vacinas Covid-19 no Brasil.

Ainda de acordo com o Ministério da Saúde (https://qsprod.saude.gov.br/extensions/DEMAS_C19Vacina/DEMAS_C19Vacina.html), a partir de números atualizados em 17/08/2021 (com dados contidos na Rede Nacional de Dados em Saúde até às 15h11 do dia 16/08/2021), a Coronavac é responsável por 35,6% das doses aplicadas no Brasil :

Laboratório	Soma de doses aplicadas de vacinas	%
FIORCRUZ/ASTRAZENECA	76.210.165	46,5
BUTANTAN/SINOVAC	58.326.715	35,6
PFIZER/BIONTECH	24.490.699	14,9
JANSSEN	4.832.765	2,9
Não identificado	1.011	0,0
Total	163.861.355	100,0

Por sua vez, a Nota Técnica 18/2021 produzida pela equipe do Projeto MonitoraCovid-19 (https://bigdata-covid19.icict.fiocruz.br/nota_tecnica_18.pdf) relata que a vacina Butantan/Coronavac apresenta elevado volume de doses aplicadas para primeiras e segundas doses em todos os estados do Brasil.

Não há dúvidas de que a vacinação tem tido um papel importante no controle da pandemia e, embora os dados gerados durante o uso das vacinas possam refletir incertezas, como quanto à efetividade e imunogenicidade, no mundo real isto não se refletiu de maneira robusta até o momento.

Ademais, a diminuição da proteção e a incerteza que provoca a circulação da variante delta, muito mais contagiosa, nos traz ao debate sobre quais são as possíveis e oportunas estratégias regulatórias a serem adotadas no âmbito da constante avaliação do perfil de benefício risco das vacinas Covid-19 realizada pela Anvisa.

No âmbito do uso emergencial, cujas características normativas retratam a típica precariedade e a necessidade de acompanhamento, é natural que o agente de regulação, no caso, a Anvisa, venha a promover correções no rumo da autorização temporária de uso emergencial (AUE), em caráter experimental, da vacina. Há dados permanentes em exame.

Nesse contexto, considero que a avaliação, de ofício, da manutenção do benefício versus risco da vacina é medida que se impõe.

Antes de passar à análise, reforço a premissa dessa Agência na avaliação contínua das autorizações de uso emergencial: **os benefícios de uma vacina devem ser muito maiores do que quaisquer eventos adversos ou riscos potenciais.**

E é com base nessa premissa que sustento meu voto.

2. ANÁLISE

De acordo com o Boletim extraordinário do Observatório Covid-19 da Fiocruz, datado de 11 de agosto (https://portal.fiocruz.br/sites/portal.fiocruz.br/files/documentos/boletim_covid_2021_extraordinario_11agosto.pdf), o monitoramento das taxas de ocupação de leitos de UTI Covid-19 para adultos no SUS foi iniciado em 17 de julho de 2020, e, em todo este período, os dados trazidos neste boletim, obtidos no dia 09 de agosto de 2021, são os que apresentam o melhor quadro no que concerne ao indicador. Pela primeira vez, desde outubro de 2020, não há nenhum estado com taxa igual ou superior a 80%. O mapa atual reflete os **ganhos adquiridos com as vacinas e o processo de vacinação**, que deve ser ampliada e acelerada. Considerando que ainda são altos os níveis de transmissão do vírus, casos e óbitos, é também importante combinar a vacinação com o uso de máscaras e distanciamento físico, para manutenção e avanços nos resultados positivos na direção do controle da pandemia.

Durante o acompanhamento de segurança após esses 7 (sete) meses de uso da vacina no Brasil, previsto no Plano de Gerenciamento de Risco [USO EMERGENCIAL], Versão 3.2, da Vacina adsorvida COVID-19 (inativada) do Instituto Butantan (<https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/paf/noticias-anvisa/2021/uso-emergencial-confira-material-da-reuniao-que-aprovou-segundo-pedido-da-coronavac/parecer-tecnico-gfarm-ggmon.pdf>), dados continuaram a ser coletados. A partir desse novo conjunto de informações, foi possível realizar uma nova análise do perfil de benefício risco da vacina, conforme debatido nesta oportunidade.

No que compete à farmacovigilância da vacina no Brasil, área sob nossa supervisão na Anvisa, a Gerência Geral de Monitoramento de Produtos Sujeitos à Vigilância Sanitária (GGMON) se manifestou por meio da Nota Técnica nº 48/2021/SEI/GFARM/GGMON/DIRES/ANVISA, na qual informou que, quanto aos aspectos de segurança 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 a aprovação da vacina para uso emergencial. Informou, ainda, que 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. Por fim, ressaltou que a avaliação da imunogenicidade ainda é ponto a solucionar e, portanto, permanece a incerteza sobre a eficácia da vacina Coronavac no longo prazo.

Ademais, conforme a apresentação realizada pela GGMON, desde a aprovação do uso emergencial até 16 de julho de 2021, foram distribuídas pelo Instituto Butantan 49.172.370 doses da vacina Covid-19 adsorvida – inativada, sendo 47.958.085 doses administradas. Nesse período, nenhum achado importante que compromettesse a segurança da vacina foi identificado durante a análise dos dados e o perfil de segurança do produto continua de acordo com o que foi observado previamente e com a informação de segurança apresentada na bula. De acordo com o número total de eventos adversos recebidos pela Farmacovigilância do Instituto Butantan e a estimativa de indivíduos expostos, a área conclui tratar-se de um produto seguro.

Destaca-se que os dados de monitoramento do uso da vacina no Brasil e no mundo permitiram a atuação oportuna da Agência pela divulgação de alertas e requerimento de alterações do seu texto de bula, a fim de manter a população informada quanto aos aspectos de segurança da Coronavac. Nesse sentido, a Anvisa emitiu o [Alerta 2021/2021](#), no dia 26/1, chamando a atenção para os cuidados referentes à administração da vacina CoronaVac apresentada em frasco multidose de 5 ml. O objetivo foi prevenir a ocorrência de eventuais erros. Também foi publicado o COMUNICADO GGMON 008/2021 (https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/noticias-anvisa/2021/alerta-sobre-casos-raros-de-sindrome-de-guillain-barre-pos-vacinacao/comunicado_ggmon_008_2021-1.pdf), alertando sobre a ocorrência de casos raros de síndrome de Guillain-Barré (SGB) após a vacinação contra Covid-19, incluindo com a CoronaVac.

Ao avaliar o uso emergencial da vacina, a OMS destacou que poucos adultos mais velhos (com mais de 60 anos) foram incluídos em ensaios clínicos, portanto a eficácia não pôde ser estimada neste grupo etário. No entanto, a OMS decidiu por não recomendar um limite máximo de idade para a vacina porque os dados coletados durante o uso subsequente em vários países e os dados de imunogenicidade de suporte sugeriam que a vacina provavelmente teria um efeito protetor em pessoas idosas, além de não haver razão para acreditar que a vacina tivesse um perfil de segurança diferente em populações mais velhas e mais jovens.

Dessa forma, a OMS recomendou que os países que usam a vacina em grupos de idade avançada realizem monitoramento de segurança e eficácia para verificar o impacto esperado e contribuir para tornar a recomendação mais robusta para todos os países. Portanto, nosso debate de hoje, pautado na ciência e nas melhores evidências disponíveis, está totalmente alinhado com a recomendação ao OMS.

É fato que têm sido observados sinais de queda de proteção das vacinas com o passar do tempo, algo não surpreendente. Alguns estudos apontam que os níveis de anticorpos contra o vírus começam a cair algumas semanas após a 2ª dose. Isso não necessariamente significa que a barreira vacinal não esteja ativa, já que existem outras formas de garantir proteção imune, como a imunidade celular. Apenas o tempo de uso e de acompanhamento dos estudos clínicos trará respostas a várias questões postas. Ademais, a evidência do mundo real de uma vacina complementa os dados de ensaios clínicos, fornecendo informações em populações diferentes das populações de ensaios clínicos, em diferentes situações epidemiológicas, em desfechos alternativos ou contra diferentes linhagens vírais.

A Nota Técnica: Análise de efetividade da vacinação da COVID-19 no Brasil para casos de hospitalização ou óbito, produzida pelo Observatório Covid-19 da Fiocruz (https://portal.fiocruz.br/sites/portal.fiocruz.br/files/documentos/nt_efetividade_vacinas.pdf) relatou que, para a vacinação com a CoronaVac até o momento, com pelo menos a primeira dose, a efetividade para a faixa etária de 60-79 anos foi de 70,3% e para faixa 80+, 62,9%. A efetividade com esquema completo de duas doses para a faixa etária 60-79 anos, com os dados de vacinados com a CoronaVac, foi de 79,6% e para a faixa etária 80+, 68,8%.

Com dados reportados até 7 de junho de 2021, a avaliação envolveu um total de registros de mais de 40 milhões de vacinados com pelo menos uma dose de vacina e mais de 798 mil casos graves ou óbitos, de acordo com os critérios de Síndrome Respiratória Aguda Grave com confirmação de COVID-19 ou suspeito. Com base em critérios a partir da data de vacinação, os casos são diferenciados entre imunizados ou não. A avaliação de risco pelo número de casos e o total de casos estratificados por faixas etárias permite a avaliação da efetividade. Portanto, a metodologia permitiu avaliar a efetividade da vacinação em todo o país.

A partir das taxas de incidência de Síndrome Respiratória Aguda Grave, com confirmação de COVID-19, por faixas etárias, nas regiões do país, observam-se valores de taxas de incidência bastante elevados no final de fevereiro e começo de março, quando se inicia um processo de diminuição do número de casos, sendo mais expressiva para faixas etárias 60-79 anos e 80+ anos de idade. Com os resultados de efetividade da vacinação e com a cobertura vacinal maior nestas faixas do que em outras no período, **a vacinação foi um importante fator para redução do número de casos graves e óbitos**.

Estas estimativas de efetividade **indicam importante proteção na redução de morbimortalidade em casos graves de infecção do vírus SARS-CoV-2**. No entanto, a efetividade se reduz para algumas faixas etárias, particularmente para mais idosos (80 anos ou mais). A imunosenescênciia e uma duração mais limitada da imunidade no grupo 80+ poderia levar também a uma menor efetividade, haja vista que este grupo teve prioridade para iniciar mais cedo o processo de imunização.

O artigo científico publicado na revista Nature¹ que trata da aprovação da Coronavac pela OMS relata que a vacina teve eficácia de 51% na prevenção da COVID-19. Os ensaios clínicos sugeriram que a CoronaVac é 100% eficaz na prevenção dos casos graves e de morte por COVID-19. Ressalta que a CoronaVac tem sido amplamente utilizada em todo o mundo e está impulsionando a maciça campanha de imunização interna da China. Ademais, a CoronaVac está sustentando campanhas de vacinação em mais de 40 países, como Chile e Botswana. De acordo com o artigo, globalmente, mais de 600 milhões de doses já foram entregues.

A vacina da Sinopharm foi aprovada em muitos outros países e a aprovação da OMS facilita a distribuição adicional dessa vacina para países de baixa renda, por meio da iniciativa COVID-19 Vaccines Global Access (COVAX). A estimativa de eficácia da CoronaVac de 51% foi baseada em dados de ensaios clínicos em estágio final entre profissionais de saúde no Brasil, publicados online como um preprint [Palacios, R. et al. Preprint at SSRN <https://doi.org/10.2139/ssrn.3822780> (2021)] em abril. Dos 9.823 participantes incluídos na análise, 253 tiveram COVID-19 - 85 no grupo vacinado e 168 entre aqueles que receberam o placebo. Nenhum dos voluntários vacinados foi hospitalizado ou morreu devido à COVID-19. Outros ensaios clínicos com menores números de participantes em estágio final na Indonésia e na Turquia mostraram eficácia mais alta de até 84%.

Ainda, de acordo com a publicação, os achados preliminares de um estudo com 2,5 milhões de pessoas no Chile estimaram que a CoronaVac foi 67% eficaz na prevenção de COVID-19 e 80% eficaz na prevenção de morte pela doença, apesar da presença da variante Alfa (B.1.1.7) e Gamma (P.1) do vírus SARS-CoV-2. Um outro estudo na cidade de Serrana sugeriu que a CoronaVac pode causar uma redução significativa na pandemia. O estudo foi realizado pelo Instituto Butantan de São Paulo, no qual quase toda a população adulta de Serrana foi vacinada com a CoronaVac. Foi descoberto que a vacina reduziu significativamente os casos de COVID-19, hospitalizações e mortes.

Outro aspecto mencionado pelo artigo se refere à tecnologia utilizada na fabricação da CoronaVac, a qual é estabelecida com base no vírus inativado. Portanto, trata-se de uma plataforma de fabricação bem estabelecida para a produção de vacinas. Tal plataforma tende a ser mais segura. Além disso, a vacina pode ser armazenada em temperatura de geladeira, o que a torna fácil de distribuir em locais com poucos recursos.

A maioria das vacinas COVID-19 é administrada em duas doses, e estudos estão em andamento para avaliar se os indivíduos precisarão receber injeções de reforço depois disso. Esta questão pode ser especialmente relevante para aqueles que receberam vacinas de vírus inativados, como a vacina CoronaVac, porque parecem produzir menos anticorpos. Alguns pesquisadores dizem que isso pode ser devido à própria tecnologia utilizada na produção da vacina. A vacina usa uma versão morta do SARS-CoV-2 para induzir o corpo humano a produzir anticorpos contra muitas regiões do vírus. Mas apenas alguns desses anticorpos são eficazes para inativá-lo.

Nesse sentido, destaco que outras vacinas estão em estudos quanto ao uso da 3ª dose. Conforme noticiado pela Anvisa (<https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/noticias-anvisa/2021/anvisa-solicita-a-pfizer-informacoes-sobre-estudos-de-terceira-dose-de-vacina>), foi encaminhado um ofício ao laboratório farmacêutico Pfizer solicitando esclarecimentos sobre os estudos relacionados à terceira dose de sua vacina contra Covid-19, a Comirnaty, para transplantados e imunocomprometidos. O objetivo é identificar os dados que embasaram a decisão da agência reguladora norte-americana (Food and Drug Administration – FDA) que autorizou a aplicação da terceira dose da vacina contra a Covid-19 em pacientes transplantados ou imunocomprometidos.

Ademais, até o momento, a Anvisa já aprovou três pedidos formais para realização de estudos clínicos considerando a administração de doses extras das vacinas. O primeiro é um estudo da Pfizer/BioNTech que investiga os efeitos, a segurança e o benefício de uma dose de reforço da sua vacina, a Comirnaty. Nesse estudo, a dose de reforço da vacina da Pfizer será aplicada em pessoas que tomaram as duas doses completas do produto há pelo menos seis meses. O segundo caso é o do laboratório AstraZeneca, que desenvolveu uma segunda versão da vacina (AZD2816) que está em uso no país, buscando a imunização contra a variante B.1.351 do Sars-CoV-2, identificada primeiro na África do Sul. O terceiro é um estudo clínico para avaliar a segurança, a eficácia e a imunogenicidade de uma terceira dose da versão original da vacina da AstraZeneca (AZD1222) em participantes do estudo inicial que já haviam recebido as duas doses do imunizante, com um intervalo de quatro semanas entre as aplicações.

De acordo com artigo científico de Kang, Min e Yi e colaboradores (https://papers.ssrn.com/sol3/papers.cfm?abstract_id=3895639), ainda não revisado por pares, sobre estudo de efetividade conduzido pelo Centro de Controle e Prevenção de Doenças (CDC chinês) e pela Escola de Saúde Pública da província de Guandong, na China, as vacinas de vírus inativado, incluindo a Coronavac, apresentaram efetividade após vacinação completa contra pneumonia de 69,5%. Nesse estudo, a vacinação completa foi 100% eficaz contra doenças graves, levando-se à conclusão de que a vacinação completa com vacinas inativadas é eficaz contra a pneumonia, doenças graves e críticas causadas pela variante delta (B.1.617.2).

Em 7 de julho de 2021, o *New England Journal of Medicine* (NEJM) publicou um artigo² sobre a efetividade de uma vacina inativada contra SARS-CoV-2 (Coronavac) no Chile. Este estudo foi conduzido no Chile de 2 de fevereiro a 1 de maio de 2021. A coorte prospectiva, em nível nacional, incluiu aproximadamente 10 milhões de pessoas. Entre as pessoas que foram totalmente imunizadas, a efetividade da vacina ajustada foi de 65,9% para a prevenção de Covid-19 e 87,5% para a prevenção de hospitalização, 90,3% para a prevenção de admissão em UTI e 86,3% para a prevenção de mortes relacionadas à Covid-19. Os autores do estudo concluíram que os resultados sugerem que a vacina inativada contra SARS-CoV-2 previne efetivamente a Covid-19, incluindo doença grave e morte, um achado que é consistente com os resultados dos ensaios de fase 2 da vacina.

Outro estudo realizado no estado do Amazonas (<https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2021.05.19.21257472v2.full>) pelo grupo *Vaccine Effectiveness in Brazil Against COVID-19* (Efetividade de vacina contra COVID-19 no Brasil) mostrou que a vacina Coronavac teve uma efetividade de 50% na prevenção de adoecimento pelo vírus após 14 dias da primeira dose. A pesquisa, apoiada pela Organização Pan-Americana da Saúde (OPAS), envolveu 67.718 trabalhadores de saúde residentes no município de Manaus e avaliou a efetividade da Coronavac em locais onde havia predominio da variante P.1 (B.1.1.28.1).

Nesse estudo, considerando os dados de 14 dias após a 2ª dose, a efetividade foi de: 70-74 anos - 61,8% de efetividade; 75-79 anos - 48,9%; e 80 anos ou mais - 28,0%. Em resumo, o estudo concluiu que um esquema de duas doses de CoronaVac foi eficaz na prevenção de COVID-19 sintomático entre idosos e em um ambiente com transmissão extensa da variante P.1. No entanto, o início tardio da proteção mediada por vacina e a eficácia em declínio entre os idosos enfatizam a necessidade de administrar esquemas de dosagem completos e manter intervenções não farmacológicas. Os programas nacionais de imunização devem otimizar a vacinação dos idosos (≥80 anos), considerando a utilização de esquemas de vacinação específicos.

Em estudo realizado na Turquia e publicado na revista *The Lancet* ([https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736\(21\)01429-X/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(21)01429-X/fulltext)), que avaliou mais de 10.000 indivíduos que receberam duas doses da vacina Coronavac, durante um período de acompanhamento médio de 43 dias, nove casos de COVID-19 sintomático confirmado por PCR foram relatados no grupo da vacina e 32 casos foram relatados no grupo de placebo 14 dias ou mais após a segunda dose, resultando em uma eficácia da vacina de 83,5%. As frequências de quaisquer eventos adversos foram 1259 (18,9%) no grupo da vacina e 603 (16,9%) no grupo do placebo, sem fatalidades ou eventos adversos de grau 4. O evento adverso sistêmico mais comum foi fadiga. Dor no local da injeção foi o evento adverso local mais frequente. Dessa forma, o estudo concluiu que a CoronaVac teve alta eficácia contra COVID-19 sintomático confirmado por PCR com um bom perfil de segurança e tolerabilidade.

A revista *Nature Medicine* publicou um estudo³ em 30 de julho de 2021: Imunogenicidade e segurança da vacina inativada CoronaVac em pacientes com doenças reumáticas autoimunes: um ensaio de fase 4. Os dados obtidos apoiaram o uso de CoronaVac em pacientes com doenças reumáticas autoimunes, sugerindo uma imunogenicidade em curto prazo reduzida, mas aceitável. O ensaio ainda está em andamento para avaliar a eficácia / imunogenicidade em longo prazo.

Recentemente, em 10 de agosto de 2021, a SINOVAC Biotech Ltd. anunciou a publicação de dois artigos não revisados por pares^{4,5}. As publicações detalham descobertas de estudos clínicos sobre a imunogenicidade, segurança e resposta imune de CoronaVac em esquemas de duas e três doses. Os resultados indicam que uma terceira dose de reforço de CoronaVac induz uma forte resposta imunológica em adultos saudáveis, sem reações adversas graves relacionadas à vacina.

Ressalto que todos os dados relacionados à efetividade das vacinas contra a Covid-19 devem ser interpretados com cautela. O cenário ainda é de incertezas. As descobertas científicas são diárias e o conhecimento evolui a cada dia, trazendo novas perspectivas e necessidade de adaptação das medidas sanitárias vigentes. A efetividade das vacinas pode ser afetada pela circulação do vírus em dado território, tipo de variante em circulação, nível de exposição da população ao vírus, cumprimento do intervalo de dose e outras condições previstas em bula. Também destaco que o relaxamento de medidas não farmacológicas após a vacinação, como uso menos frequente de máscara e aumento nas interações sociais presenciais sem os devidos cuidados de distanciamento e ventilação induzem maior risco de infecção, o que pode enviesar a avaliação de efetividade das vacinas.

Pelo exposto, pode-se perceber que mesmo diante da possibilidade de certa redução na efetividade e imunogenicidade da vacina Coronavac ao longo do tempo, em relação aos dados observados nos estudos clínicos, ainda assim a vacina garante boa proteção e mantém sua relevância como medida essencial de prevenção à saúde.

A avaliação técnica contínua e circunstanciada quanto aos imunizantes autorizados pela Anvisa para uso emergencial é importante e traz à população, diante dos aspectos da relação benefício risco dos produtos, uma perspectiva de diminuição de risco e retomada de algum nível de normalidade. Contudo, isso deve ser feito de forma responsável, estratégica, coordenada e com clareza de comunicação.

Nenhuma vacina é 100% eficaz. Essa frase não é retórica, mas, sim, reflete os reais resultados de estudos clínicos robustos que subsidiaram a aprovação de vacinas em todo o mundo. Não é incomum observarmos pessoas vacinadas que adquirem a patologia para a qual acreditavam estar protegidas. Há cerca de dois anos foram detectados casos de caxumba em jovens brasileiros, mesmo após a imunização. Todos os anos, observa-se pessoas com gripe, mesmo após o uso da vacina da gripe, amplamente utilizada na população. Os casos de Covid-19 em vacinados, portanto, são esperados. Da mesma forma, ocorrem casos de internação e, mais raramente, casos de mortes pela doença, também em vacinados. No entanto, a chance de ocorrerem novos casos, internações e mortes pela Covid-19 em vacinados é muito menor do que em quem não tomou a vacina. Portanto, a vacinação, com qualquer dos imunizantes regularizados no Brasil, precisa e deve ser incentivada. **A queda no número de casos, internações e mortes é mérito das vacinas, de todas elas.**

O acompanhamento contínuo de todos os dados disponíveis nos traz a dias como o de hoje, em que são, novamente, sopesados na balança do benefício risco aspectos importantes no que tange o uso da vacina no Brasil; são dados de eficácia, segurança, efetividade, imunogenicidade, epidemiológicos e de saúde pública que nos levam a novas avaliações e, por que não, a novas recomendações técnicas.

Nesse sentido, a Anvisa não pode se furtar das discussões para explorar como reduzir a ocorrência de eventuais falhas vacinais. As reflexões que foram trazidas pela relatora em relação aos dados da vacina em outros países, além dos dados já apresentados à Anvisa, demandam uma posição institucional da Agência em relação ao tema, no sentido de que populações específicas, como indivíduos idosos e imunocomprometidos, por exemplo, possam se socorrer de uma dose de reforço em linha do que vem sendo discutido globalmente.

Embora não existam dados regulatórios que indiquem, por ora, uma indicação de 3ª dose ou dose de reforço para determinadas populações, não há dúvida de que uma manifestação técnica indicativa nesse sentido constitui uma contribuição oportuna que pode nortear a decisão da autoridade pública de saúde.

De outra parte, o pedido do Instituto Butantan para ampliação do uso emergencial do imunizante para a população pediátrica (acima de três anos de idade), conforme as informações trazidas na apresentação da área técnica e bem discutido no Voto da relatora, ainda carece de evidências mais robustas. Portanto, neste momento, falta maturidade nos dados oferecidos pelo desenvolvedor, o que não nos autoriza a ampliar, neste momento, o uso da vacina em crianças. Esse cenário pode ser reavaliado diante de novas evidências. Novos dados devem ser produzidos e apresentados à Agência.

As pendências existentes por parte do Instituto Butantan, relativas aos dados de imunogenicidade, devem ser apresentadas o quanto antes à Anvisa; mas reitero que as pendências, por si, não desautorizam, como já destacamos, a continuidade da utilização da vacina Coronavac, que pode, conforme referências em estudos exploratórios, ajudar inclusive a combater novas variantes de interesse.

Reiteramos que os dados apresentados referentes à análise do Sumário Executivo de eventos adversos, do Relatório Periódico de Avaliação Benefício-Risco, das notificações, dos alertas e relatórios internacionais e da identificação de sinais da vacina Coronavac permitiram a conclusão, neste momento, de que o seu perfil benefício/risco permanece favorável. Nenhum achado de segurança importante foi identificado durante a análise dos dados. O perfil de segurança do produto continua em consonância com o que foi observado previamente e conforme informação de segurança apresentada na bula. De acordo com o número total de eventos adversos recebidos pela área de Farmacovigilância e a estimativa de indivíduos expostos, verifica-se que o produto se mantém seguro para uso pela população.

Ressaltamos, novamente, que vacina Coronavac é uma vacina segura, que contribuiu decisivamente para a redução dos danos da pandemia, confirmado que a decisão da autorização de uso emergencial concedida pela Anvisa favoreceu a redução significativa do número de hospitalizações e óbitos da população vacinada.

3. VOTO

Diante do exposto, considerando que o **benefício da vacina, em nível populacional, supera os riscos de sua utilização**, mas escorado no fato de que a vacina possui desempenho desigual em certos grupos de indivíduos ao longo do tempo, acompanho a relatora e voto por:

1. MANTER a Autorização temporária de Uso Emergencial (AUE), em caráter experimental, da vacina Coronavac considerando a conservação da relação benefício versus risco favorável; reitero a importância dessa vacina no contexto do plano nacional de imunização;
2. DETERMINAR que o Instituto Butantan apresente os dados complementares de imunogenicidade e de acompanhamento da população adulta, conforme previamente estabelecido nos termos do voto da relatora;
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.

¹ Mallapaty S. WHO approval of Chinese CoronaVac COVID vaccine will be crucial to curbing pandemic. *Nature*. 2021 Jun;594(7862):161-162. doi: 10.1038/d41586-021-01497-8. PMID: 34089030.

² Jara A, Undurraga EA, González C, Paredes F, Fontecilla T, Jara G, Pizarro A, Acevedo J, Leo K, Leon F, Sans C, Leighton P, Suárez P, García-Escorza H, Araos R. Effectiveness of an Inactivated SARS-CoV-2 Vaccine in Chile. *N Engl J Med*. 2021 Jul 7: NEJMoa2107715. doi: 10.1056/NEJMoa2107715. Epub ahead of print. PMID: 34233097; PMCID: PMC8279092.

³ Medeiros-Ribeiro AC, Aikawa NE, Saad CGS, Yuki EFN, Pedrosa T, Fusco SRG, Rojo PT, Pereira RMR, Shinjo SK, Andrade DCO, Sampaio-Barros PD, Ribeiro CT, Deveza GBH, Martins VAO, Silva CA, Lopes MH, Duarte AJS, Antonangelo L, Sabino EC, Kallas EG, Pasoto SG, Bonfa E. Immunogenicity and safety of the CoronaVac inactivated vaccine in patients with autoimmune rheumatic diseases: a phase 4 trial. *Nat Med*. 2021 Jul 30. doi: 10.1038/s41591-021-01469-5. Epub ahead of print. PMID: 34331051.

⁴ Hongxing Pan, Qianhui Wu, Gang Zeng, Juan Yang, Deyu Jiang, Xiaowei Deng, Kai Chu, Wen Zheng, Fengcai Zhu, Hongjie Yu, Weidong Yin. 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. doi: <https://doi.org/10.1101/2021.07.23.21261026> (<https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2021.07.23.21261026v1>).

⁵ Minjie Li, Juan Yang, Lin Wang, Qianhui Wu, Zhiwei Wu, Wen Zheng, Lei Wang, Wanying Lu, Xiaowei Deng, Cheng Peng, Bihua Han, Yuliang Zhao, Hongjie Yu, Weidong Yin. 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 doi: <https://doi.org/10.1101/2021.08.03.21261544>
(<https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2021.08.03.21261544v1>).



Documento assinado eletronicamente por **Alex Machado Campos, Diretor**, em 19/08/2021, às 10:45, 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 **1567597** e o código CRC **CC8A9622**.