

**VOTO Nº 10/2022/SEI/DIRE2/ANVISA/2022/SEI/DIRE2/ANVISA**

**Processo SEI n.º** 25351.905522/2021-83

**Datavisa:** 25351.821027/2021-12

**Expediente:** 7086206/21-1

Manifestação técnica relativa à solicitação do Instituto Butantan para alteração das condições autorizadas para uso emergencial da vacina Coronavac ampliando o seu uso para a população pediátrica acima de 3 anos de idade.

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

**Relatora:** Meiruze Sousa Freitas

**1. Relatório**

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

Os fabricantes da vacina Coronavac aprovados na Autorização de Uso Emergencial são:

- **Sinovac life Sciences Co., Ltd No. 21, Tianfu Street, Daxing Biomedicine Industrial Base of Zhongguancun Science Park, Daxing District, Beijing, P.R.China**

- Operação: Fabricação do granel do princípio ativo biológico, armazenamento do WCB. Produção, teste e liberação do granel final da vacina COVID-19, teste em processo dos produtos e adjuvante/excipientes.
- Certificação de Boas Práticas de Fabricação: CBPF publicado por meio da Resolução - RE n° 5299, de 21/12/2020 (produtos estéreis: suspensões parenterais de pequeno volume com preparação asséptica) e da Resolução - RE n° 5300, de 21/12/2020 (insumos farmacêuticos ativos biológicos: antígeno do vírus inativado SARS-CoV-2).

- Instituto Butantan

- Operação: Fabricação do produto terminado. Testes e liberação do produto terminado da vacina adsorvida COVID-19 (inativada). Estudos de estabilidade do produto Terminado.
- Certificação de Boas Práticas de Fabricação: CBPF publicado por meio da Resolução – RE 2101, de 24/06/2020 (produtos estéreis: Soluções Parenterais de Pequeno Volume com Preparação Asséptica; Suspensões Parenterais de Pequeno Volume com Preparação Asséptica)

**Apresentações aprovadas:**

- 1200 SU/ML SUS INJ IM CT 40 FA VD INC X 0,5 ML (monodose)
- 1200 SU/ML SUS INJ IM CT 20 FA VD INC X 5,0 ML (10 doses)
- 1200 SU/ML SUS INJ IM CT 20 FA VD INC X 1,0 ML (2 doses)

A dose pleiteada para o uso pediátrico é a mesma já aprovada.

**Prazo de validade aprovado:** 12 meses

**Rótulo:**



Durante os últimos meses, a equipe técnica da Gerência de Produtos Biológicos (GPBIO) tem se dedicado à análise de toda documentação peticionada pelo Instituto Butantan, a fim de responder ao termo de compromisso firmado em janeiro de 2021, bem como à avaliação do segundo pedido de ampliação de uso da vacina Coronavac para população pediátrica, protocolado no último dia 15 de dezembro de 2021.

Na nova solicitação o Instituto Butantan protocolou a ampliação de uso para população pediátrica acima de 3 anos com a apresentação de dados de estudos de fase I e II, Relatório de vigilância epidemiológica do Chile de efeitos adversos após a vacinação e Relatório da vigilância epidemiológica da China.

Para dar suporte à avaliação e conclusão sobre a eficácia e segurança da Vacina adsorvida COVID-19 (inativada) na população pediátrica, foram apresentados diferentes estudos, bem como foram realizadas reuniões técnicas com o Instituto Butantan, representantes da Sinovac (China), membro do Ministério da Saúde do Chile e pesquisadores responsáveis pela condução de estudo de efetividade (Fase IV), conduzido no Chile.

Para este pleito, ora em análise, foram solicitadas manifestações da Gerência de Produtos Biológicos – GPBIO, Gerência-Geral de Medicamentos e Produtos Biológicos-GGMED e da Gerência de Farmacovigilância - GFARM.

## II - DA ANÁLISE DAS ÁREAS TÉCNICA

### II.1 - Gerência de Produtos Biológicos - GPBIO

A Gerência de Produtos Biológicos informou que para dar suporte à avaliação e conclusão sobre a eficácia e segurança da vacina Coronavac na população pediátrica, foram analisados diferentes estudos apresentados pelo Instituto Butantan:

1. **Ensaio clínico de Fase I/II randomizado, duplo-cego, controlado por placebo para avaliar a segurança e a imunogenicidade da vacina COVID-19 (Célula Vero) inativada, em uma população saudável de 3-17 anos.**

Este foi um estudo clínico combinado de Fase I e Fase II conduzido na China, randomizado, duplo-cego, controlado por placebo, cujos desfechos primários consistiram em incidência de reações adversas 28 dias após cada dose da vacina (fase I) e taxa de

soroconversão de anticorpos neutralizantes 28 dias após o recebimento da segunda dose da vacina (fase II). Data do Relatório Interino: setembro/2021, com dados de acompanhamento até 6 meses após a administração da dose primária de Coronavac. Código do estudo: PRO-nCOV-1003.

2. **Ensaio clínico randomizado, duplo-cego, controlado por placebo, de Fase IIb para avaliar a segurança da vacina COVID-19 (célula Vero), inativada em população saudável de 3 a 17 anos.**

Trata-se de estudo de Fase IIb prospectivo, duplo cego, randomizado e controlado por placebo, cujo principal objetivo foi a avaliação de segurança (incidência de reações adversas). Data do Relatório Interino: julho/2021. Código do estudo: PRO-nCOV-2001

3. **Estudo Comparativo com avaliação de não inferioridade de Anticorpos Neutralizantes Séricos da Vacina COVID-19 em Idosos, Crianças e Adolescentes, com esquema de imunização de 0,28 dias e Adultos com esquema de 0,14 dias.**

Trata-se de avaliação de não-inferioridade de imunogenicidade entre indivíduos idosos, crianças e adolescentes imunizados com um esquema vacina de 0 e 28 dias em comparação com indivíduos adultos vacinados com esquema de 0 e 14 dias.

4. **Relatório de farmacovigilância com descrição de notificações passivas de eventos adversos recebidas pelo sistema de monitoramento de Eventos Adversos do Centro de Controle e Prevenção de doenças da China.**

Trata-se de relatório elaborado a partir de notificações passivas de eventos adversos recebidas pelo sistema de monitoramento de evento adversos do centro de controle e prevenção de doenças da China, onde o esquema vacinal adotado foi o mesmo de adultos (duas doses administradas com intervalo de 14 a 28 dias).

5. **Relatório Estatístico: ESAVI (Eventos Supostamente Associados à Vacinação e Imunização) da Vacina SARS-COV-2 (CoronaVac®) notificada em crianças entre 6 a 11 anos de idade, (Período 13 de setembro a 7 de outubro de 2021).**

Relatório dos eventos supostamente associados à vacinação e imunização (ESAVI) recebidos por notificação passiva pelo Centro Nacional de Farmacovigilância (CNFV) do Instituto Nacional de Saúde Pública do Chile (ISP). Período avaliado: de 13 de setembro a 7 de outubro de 2021.

6. **Relatório Interino de Segurança de Estudo de Fase III, um ensaio clínico multicêntrico, randomizado, duplo-cego, controlado por placebo, de immunobridging de Fase III para avaliar a imunogenicidade, segurança e eficácia da vacina COVID-19 (Vero Cell), inativada (CoronaVac®) em crianças e adolescentes de 6 meses a 17 anos - Relatório de análise de segurança sob mascaramento – Data do relatório interino: de 29 de outubro/2021.**

Trata-se de estudo de Fase 3, conduzido para análise de *immunobridging* na população pediátrica de 6 meses a 17 anos de idade, segurança e eficácia. Estão disponíveis dados preliminares, cegos, de segurança sumarizados.

7. **Dados de segurança do Estudo PEDCORONAVAC03CL.**

O estudo PEDCORONAVAC03CL é o braço chileno do estudo de Fase 3 citado acima (item 6). Este segundo relatório é uma atualização do relatório submetido anteriormente. Foi apresentado, como novo aditamento, relatório sumarizado atualizado com dados ainda preliminares de segurança referentes a uma segunda análise interina de segurança em participantes na faixa etária de 3 a 17 anos do estudo PEDCORONAVAC03CL referente ao período de avaliação de 10 de setembro a 30 de novembro de 2021.

8. **Dados de imunogenicidade do Estudo PEDCORONAVAC03CL.**

O estudo PEDCORONAVAC03CL é o braço chileno do estudo de fase 3 citado acima (item 6). Este segundo relatório, sumarizada é uma atualização do informe do estudo já submetido na Anvisa em 30/12/2021, por meio do Expediente nº 8554039/21-1. Foi apresentada, como novo aditamento, documentação com dados de imunogenicidade baseada no relatório recebido da empresa Sinovac, com dados do estudo que está sendo conduzido pela Pontifícia Universidad Católica de Chile.

9. **Estudo de efetividade das vacinas contra Sars-cov-2 em uma coorte populacional de crianças e adolescentes no Chile.**

Documentação sobre um estudo de efetividade em andamento com descrição de dados parciais de estudo populacional prospectivo, que tem por objetivo comparar desfechos relacionados à COVID-19 entre indivíduos (/dia) que foram vacinados com CoronaVac (6-11 anos) ou BNT162b2 (12-16 anos) e aquelas que não foram imunizadas até 11 de dezembro de 2021.

10. **Segurança e imunogenicidade de uma vacina inativada contra SARS-CoV-2 (CoronaVac) em crianças saudáveis vacinadas inadvertidamente.**

Trata-se de relato de caso referente à administração incorreta da vacina Coronavac em 27 crianças de 7 meses a 5 anos de idade.

Trata-se de relato de caso referente à administração incorreta da vacina Coronavac em 27 crianças de 7 meses a 5 anos de idade.

Segundo a avaliação da GPBIO/GGMED, especificamente para a faixa etária de 3-5 anos, devido a uma maior escassez de dados clínicos quando comparada aos outros subgrupos e as limitações nos dados de farmacovigilância, as incertezas quanto ao perfil de segurança ainda são evidentes. Destaca-se ainda na faixa etária de 3-5 anos ausência de dados de efetividade do estudo conduzido no Chile.

Com os dados apresentados pelo Instituto Butantan, a Gerência de Produtos Biológicos expressou no seu parecer que não conseguiu concluir sobre o benefício-risco da vacina Coronavac para população pediátrica. Apesar da empresa ter apresentado dados de efetividade, esses não foram aceitos pela GPBIO para decisão regulatória, e informou que quando presentes nas submissões estes estudos são considerados apenas como apoio aos resultados principais.

A Gerência de Produtos Biológicos concluiu em seu parecer que, do ponto de vista regulatório, considerando se tratar de uma Autorização de Uso Emergencial, os dados apresentados não atenderam às expectativas da GPBIO. Entretanto, considerando-se as incertezas existentes quanto ao benefício-risco e a falta de uma normativa oficial para alterações de produtos em uso emergencial, e GPBIO encaminhou o parecer para ciência e deliberação pela Gerência-Geral de Medicamentos e Produtos Biológicos e pela Diretoria Colegiada.

## **II.2- Gerência de Farmacovigilância - GFARM**

A Gerência de Farmacovigilância informou que o Instituto Butantan apresentou nova versão do Plano de Gerenciamento de Risco para a alteração pós autorização referente à ampliação de uso para crianças acima de 3 anos.

Segundo a GFARM a análise contemplou os seguintes documentos apresentados pela requerente no expediente 8554039/21-1:

### **i) Relatório de farmacovigilância passiva elaborado pela Sinovac.**

O relatório apresenta os dados de farmacovigilância passiva referentes à eventos adversos pós-vacinação (EAPV) com a Coronavac após a aprovação de uso emergencial dessa vacina para população de 3 e 17 anos na China, contemplando um número mínimo de 211 milhões de doses administradas naquele país. Os dados referem-se ao período de 28 de maio a 05 de dezembro de 2021 e são oriundos do sistema de monitoramento de EAPV do Centro de Controle e Prevenção de Doenças (CDC) da China e do departamento de farmacovigilância da Sinovac. Diante dos achados trazidos pelo relatório de farmacovigilância passiva da Sinovac e sendo a farmacovigilância ciência para geração de hipóteses sobre a segurança, é imperioso o contínuo monitoramento dos EAPV com o uso da Coronavac, especialmente na população pediátrica.

### **ii) Relatório de farmacovigilância passiva elaborado pelo Instituto de Saúde Pública (ISP) do Chile.**

Este relatório público apresenta os dados de farmacovigilância passiva referentes a eventos adversos pós-vacinação (EAPV) com a Coronavac após a aprovação de uso emergencial dessa vacina para crianças entre 6 e 11 anos no Chile, contemplando um número de 643.204 de doses administradas nessa população chilena [4]. Os dados referem-se ao período de 13 de setembro a 07 de outubro de 2021 e foram obtidos da base de dados do Centro Nacional de Farmacovigilância do Instituto de Salud Publica. A aprovação da vacina para crianças a partir dos 3 anos, no Chile, aconteceu em novembro de 2021. O relatório do Instituto de Salud Publica é compatível com o conhecimento do perfil de segurança quanto aos eventos mais frequentes, até o momento. Embora afirmem-se síncope e convulsão como eventos conhecidos no Chile, tais eventos não constam na bula aprovada para a Coronavac no Brasil. Desse modo, os achados do relatório sinalizam a necessidade do contínuo monitoramento da segurança da vacina na população pediátrica.

### **iii) Plano de Gerenciamento de Riscos do Instituto Butantan para a vacina Coronavac.**

O PGR tem a função de auxiliar no monitoramento pós-mercado, possibilitando o gerenciamento dos riscos e a adoção oportuna de medidas pertinentes para o uso do produto. Deve-se ter em mente que o monitoramento do uso do produto poderá identificar novos riscos e que medidas de minimização de risco adicionais poderão ser implementadas futuramente caso as atividades já propostas se mostrem insuficientes para gerenciar as preocupações de segurança. Segundo apresentado pelo requerente no PGR, faltam informações de segurança da Coronavac com relação a: uso durante gravidez e amamentação; segurança em indivíduos imunocomprometidos, incluindo pessoas vivendo com HIV; uso em pacientes com comorbidades (ex: doença pulmonar obstrutiva crônica, diabetes, doenças neurológicas crônicas, doenças cardiovasculares); segurança em pacientes com doenças autoimunes ou inflamatórias; intercambialidade ou uso sequencial com outras vacinas; segurança a longo prazo e impacto das variantes emergentes na eficácia, efetividade e segurança da vacina.

### **iv) Protocolo de estudo de farmacovigilância ativa proposto pelo Instituto Butantan na eventualidade de aprovação da vacina Coronavac para a população pediátrica.**

A notificação voluntária é uma forma de vigilância passiva da segurança de medicamentos usados na prática clínica. Embora seja a principal fonte de informação para os sistemas de farmacovigilância, na geração de hipóteses sobre possíveis reações adversas a medicamentos, e seja de baixo custo, o método de notificação voluntária apresenta alguns vieses relacionados principalmente às elevadas taxas de subnotificação, o que pode, por vezes, não identificar um sinal de segurança potencial. Nesse sentido, a Gerência de

Farmacovigilância compreende relevante ampliar a amostra populacional no estudo de farmacovigilância ativa. Para tanto, com base na diretriz da OMS para avaliação clínica de vacinas [6], a GFARM recomendou a realização de um estudo de farmacovigilância ativa que contemple, ao menos, 2.000 indivíduos na população pediátrica.

A GFARM ponderou que no Brasil o monitoramento dos Eventos Adversos Pós Vacinação tem sido historicamente compartilhado com o Ministério da Saúde. A investigação dos eventos adversos pós-vacinação é realizada pelo Programa Nacional de Imunizações (PNI) e pela Anvisa, de acordo com a entrada do dado no sistema utilizado para notificação.

Segundo a área técnica, há um número reduzido de eventos adversos notificados frente ao quantitativo de doses administradas da vacina Coronavac em crianças de 3 a 17 anos no mundo, o que pode ter relação com o método de farmacovigilância escolhido pelos países, a vigilância passiva, que depende de política de estímulo à notificação, acesso da população aos formulários para realizar os relatos, entre outros fatores.

Apesar das limitações dos relatórios da China, as reações adversas foram raras.

A GFARM recomendou algumas condições para aprovação da vacina Coronavac, como incluir algumas reações adversas na bula.

#### **Condições para a aprovação:**

- Incluir as reações adversas na bula nacional da vacina como relatos de pós comercialização, conforme indicado pela GFARM;
- Publicar carta aos profissionais de saúde no site da empresa e da Anvisa;
- Implementar processo de farmacovigilância ativa para monitoramento dos eventos adversos, a fim de identificar e mitigar riscos, além de favorecer o diagnóstico e tratamento adequados;
- Submeter resultados parciais do estudo de farmacovigilância ativa no envio dos sumários mensais de segurança.

A GFARM também apontou que o sistema de farmacovigilância nacional para captar dados de eventos adversos pós vacinação (EAPV) tem sido bastante sensível para a identificação de riscos e orientação de medidas sanitárias oportunas.

#### **Prevenção de eventos adversos pós-vacinais:**

A GFARM ressaltou que o monitoramento das vacinas para a COVID-19 é e continuará sendo prioridade para a Farmacovigilância. Frisou que estimula a população a notificar EAPV.

Ainda, considerando que a ampliação do uso da Coronavac poderá somar mais uma vacina para a população pediátrica e adolescente na campanha contra a COVID-19, a GFARM lembrou da importância de manter os cuidados necessários à inclusão dessa faixa etária na operacionalização da vacinação no Brasil, a fim de evitar eventos adversos, resultantes de erros na vacinação. No entanto, é preciso ressaltar que tais considerações não possuem caráter mandatório e são emitidas pela Agência para que seja imprimido um cuidado adicional para a manutenção da imunização das crianças no Brasil.

Existem particularidades locais que precisam ser analisadas e levadas em consideração na implementação do processo de vacinação com a devida segurança, mas sem inviabilizar a imunização das crianças.

### **III - DA ANÁLISE TÉCNICA DA SEGUNDA DIRETORIA - DIRE 2**

Inicialmente, é importante considerar que a pandemia ressaltou a necessidade da adoção de medidas regulatórias projetadas para atender a emergência de saúde pública.

Assim, diante de todas as adversidades e da urgência para a adoção das diversas regulamentações extraordinárias, a Anvisa buscou se basear em evidências, na proteção à saúde e em atender as diferentes necessidades da sociedade.

Essa Pandemia, sem precedentes na história recente, acrescentou ao serviço público prestado pela Agência uma imensa responsabilidade, em face aos danos à saúde da nossa população e à perda de mais de 620 mil vidas.

Certamente, cada medida excepcional e extraordinária é um desafio à missão precípua da Anvisa, que é proteger a saúde da população. Contudo, esses momentos também nos oferecem oportunidades para inovar e equilibrar o controle sanitário com o direito ao acesso às vacinas.

A pandemia da COVID-19 ressaltou a necessidade de termos uma Anvisa atuante e bem consolidada, promovendo ações que favoreçam o acesso a produtos para prevenção e tratamento da saúde da população brasileira no melhor tempo possível, e que a Agência tenha a confiança e o respeito da sociedade.

A Anvisa apenas aprova uma vacina contra a COVID-19 após uma avaliação criteriosa que demonstre o cumprimento de padrões de qualidade, segurança e eficácia exigidos para qualquer vacina que seja utilizada no Brasil.

Enfatizo que os ensaios clínicos de Fase I, II e III foram realizados para cada uma das vacinas contra a COVID-19 aprovadas no Brasil, que concluíram pela eficácia e segurança das vacinas. Assim como acontece para todos os medicamentos e vacinas aprovadas no Brasil e nos principais países com regulação forte, as ações de farmacovigilância e os estudos de monitoramento (Fase IV) continuam ao longo do tempo. Esses últimos são considerados uma parte do ensaio clínico, que estudam os efeitos colaterais causados a longo prazo pelo uso de um novo tratamento, depois de aprovado e disponibilizado no mercado. Esses estudos, denominados ensaios clínicos de Fase IV e vigilância pós-comercialização, incluem milhares de pessoas, com o objetivo de verificar os efeitos colaterais que não puderam ser observados em estudos clínicos anteriores. Desse

modo, afirmo que todas as vacinas em uso no Brasil passaram pelas etapas clínicas necessárias para a autorização da Anvisa e não há nenhuma vacina experimental sendo aplicada na histórica campanha de vacinação do Brasil. Reforço que as pessoas não são "cobaias".

### **III.1 - Um ano de vacinação no Brasil**

Lembro que, em 17 de janeiro de 2021, esta Diretoria Colegiada deliberou pelas Autorizações de Uso emergencial das vacinas Coronavac (Instituto Butantan/Sinovac) e Covishield (Fiocruz/Astrazeneca), foi iniciada a tão esperada vacinação de adultos contra a COVID-19 no Brasil.

Destaco que o uso da vacina Coronavac foi amplamente utilizado no mundo com mais de 1 bilhão de doses aplicadas, demonstrou ser essencial para o início da imunização da população brasileira e tem contribuído para a diminuição dos danos da pandemia, confirmando que a decisão da Anvisa favoreceu a redução significativa das hospitalizações e óbitos da população vacinada.

Hoje, já temos um ano de uso da vacina Coronavac no Brasil e foram produzidos dados de monitoramento da segurança e da efetividade da vacina na vida real, que foi aplicada em milhões de brasileiros, dados esses que também direciona as próximas decisões.

Ponto que mesmo no cenário das variantes emergentes do SARS-CoV-2, as vacinas contra a COVID-19 continuam sendo a melhor esperança para o controle da pandemia, conforme os dados públicos de monitoramento das hospitalizações e dos óbitos.

Esta Agência solicitou a todos os desenvolvedores das vacinas que investigassem a eficácia das suas vacinas na proteção contra quaisquer variantes emergentes e que enviassem os dados relevantes, pois são informações de atenção mundial.

Ressalte-se, ainda, que a Anvisa vem acompanhando as discussões internacionais sobre a eficácia das vacinas contra a nova variante Ômicron. Contudo, no contexto dessa variante, embora todas as vacinas pareçam menos eficazes na prevenção da COVID-19, os sintomas da doença parecem ser mais leves e o risco de necessidade de hospitalização menor no grupo das pessoas totalmente vacinadas.

Portanto, as vacinas continuam sendo a melhor medida de saúde pública, as quais ainda oferecem um alto nível de proteção contra o agravamento da doença e hospitalizações, e as pessoas que receberam uma dose de reforço estão mais protegidas. A Organização Mundial da Saúde relata que as pessoas não vacinadas têm pelo menos 10 vezes mais risco de morte por COVID-19 do que alguém que foi vacinado [\[1\]](#).

### **III.2 - Da avaliação da vacina Coronavac**

A solicitação de ampliação de uso da vacina Coronavac para imunização de crianças a partir de 3 anos de idade foi rigorosamente avaliada pela equipe técnica da Anvisa, contando com a colaboração dos representantes indicados pelas sociedades médicas afetas ao tema, a saber, Sociedade Brasileira de Pediatria (SBP), Sociedade Brasileira de Infectologia, Sociedade Brasileira de Imunologia (SBI), Sociedade Brasileira de Imunização (SBIIm) e Associação Brasileira de Saúde Coletiva (ABRASCO), os quais emitiram pareceres técnicos a respeito do tema.

### **III.3 - Do Cenário Internacional**

Para a população adulta, a vacina Coronavac recebeu aprovação da Organização Mundial de Saúde (OMS), da Força Tarefa da África (ART), do Sistema Regulatório do Caribe (CRS), além da aprovação de 51 outros países<sup>[2]</sup>, incluindo três dos seis mais populosos do mundo - Brasil, China e Turquia - que são países importantes para o controle global da doença. No total, ela foi utilizada em mais de 110 países, sendo a vacina mais aplicada em todo o mundo.

Em 02 de junho de 2021, o **Grupo Consultivo Estratégico de Especialistas em Imunização da OMS (SAGE - Strategic Advisor Group of Experts on Immunization)** informou que avaliou exaustivamente os dados sobre qualidade, segurança e eficácia da vacina e recomendou seu uso para pessoas com 18 anos ou mais. Em 05 de outubro de 2021, o SAGE atualizou suas recomendações, mantendo a indicação de uso da Coronavac.

Oportuno informar que, na avaliação das evidências para aprovação da Coronavac, o grupo SAGE utilizou um arsenal de dados de estudos clínicos conduzidos no Brasil, Chile, Turquia e Indonésia, e destaco que também contaram com informações extraídas no período de 2 de fevereiro a 1º de abril de 2021, do estudo de efetividade conduzido no Chile, liderado pelo Dr Rafael Araos<sup>[3]</sup>.

Para crianças, a vacina Coronavac começou a ser utilizada em diferentes partes do mundo em 2021. Entre os países que aprovaram sua utilização para o público infantil estão China (3 a 17 anos)<sup>[4]</sup>, Hong Kong (3 a 17 anos)<sup>[5]</sup>, Indonésia (6 a 17 anos)<sup>[6]</sup>, Chile (3 a 17 anos)<sup>[7]</sup>, Equador (5 a 11 anos)<sup>[8]</sup> e Camboja (5 a 17 anos)<sup>[9]</sup>.

#### **III.3.1 - Dos Estudos e Avaliações conduzidos no Chile**

A seguir passo a citar informações específicas do Chile, mas é importante esclarecer o motivo da citação apartada e da referência aos dados avaliados pela autoridade do Chile.

O Instituto de Saúde Pública-ISP é a contraparte da Anvisa no Chile, e, tal como a Anvisa, é uma Autoridade Reguladora Nacional de Referência Regional, avaliada e reconhecida pela Organização Panamericana de Saúde (OPAS) como de nível IV, nível mais alto da classificação atualmente existente.

Obter o reconhecimento de Nível IV significa ser reconhecida como Autoridade Nacional Reguladora competente e eficiente no desempenho das funções de regulação sanitária recomendadas pela OPAS/OMS para garantir a eficácia, segurança e qualidade dos

medicamentos. A OPAS é o escritório regional da Organização Mundial da Saúde - OMS para as Américas e atua em estreita cooperação com as instituições de saúde americanas, inclusive avaliando regionalmente as capacidades regulatórias dos países americanos.

Tal esclarecimento se faz relevante também no contexto da Lei 14.124 de 2021, que estipula que a Anvisa avaliará a autorização para uso emergencial de quaisquer vacinas contra a COVID-19, desde que registrada ou autorizada para uso emergencial por ao menos uma autoridade sanitária estrangeira entre as listadas na Lei, incluindo-se autoridades estrangeiras com reconhecimento internacional e certificadas com nível de maturidade IV pela OMS, tal como se estabelece o seu Artigo 16, item XII:

Art. 16. A Anvisa, conforme estabelecido em ato regulamentar próprio, oferecerá parecer sobre a autorização excepcional e temporária para a importação e a distribuição e a autorização para uso emergencial de quaisquer vacinas e medicamentos contra a covid-19, com estudos clínicos de fase 3 concluídos ou com os resultados provisórios de um ou mais estudos clínicos, além de materiais, equipamentos e insumos da área de saúde sujeitos à vigilância sanitária, que não possuam o registro sanitário definitivo na Anvisa e considerados essenciais para auxiliar no combate à covid-19, desde que registrados ou autorizados para uso emergencial por, no mínimo, uma das seguintes autoridades sanitárias estrangeiras e autorizados à distribuição em seus respectivos países:

(...)

XII - outras autoridades sanitárias estrangeiras com reconhecimento internacional e certificadas, com nível de maturidade IV, pela Organização Mundial da Saúde (OMS) (...)

Dessa forma, considerando os estudos conduzidos e coordenados pelas instituições Chilenas, em especial a Pontifícia Universidade Católica do Chile, a Universidade de Chile e o Ministério da Saúde Chileno, bem como ao acesso aos dados em caráter de confidencialidade conferidos à Anvisa, a Agência pôde avaliar os resultados preliminares alcançados por essas instituições. Abaixo, seguem considerações a respeito dessas avaliações.

Em 20 de janeiro de 2021, o Instituto de Saúde Pública do Chile (ISP) aprovou a vacina Coronavac para uso emergencial para população adulta. Em 20 de junho de 2021, foi aprovada, em caráter emergencial, a extensão da vacinação nas populações adolescentes de 12 a 16 anos, com duas doses da Coronavac, com intervalo de 28 dias. Em 13 de setembro de 2021, foi aprovado o uso emergencial para vacinação com a CoronaVac em crianças a partir de 6 anos de idade. A aprovação desta vacina foi estendida para crianças entre 3 e 5 anos a partir de 6 de dezembro de 2021[10].

Em 21 de outubro de 2021, o Instituto Chileno de Saúde Pública (ISP), por meio de seu Centro Nacional de Farmacovigilância, publicou um relatório correspondente a Eventos Supostamente Atribuíveis à Vacinação e Imunização (ESAVI) notificados após a vacinação contra SARS-CoV-2. O documento incluiu as notificações de crianças entre 6 e 11 anos, vacinadas a partir de 13 setembro a 7 de outubro de 2021. Durante o período deste estudo foram administradas 634.204 doses da vacina Coronavac em crianças de 6 a 11 anos e foram reportados 71 casos de reações adversas, correspondente a 0,011% do total das doses aplicadas nas crianças chilenas. Neste documento, consta que 94,4% da totalidade das reações adversas reportadas, foram classificadas como não séria, sendo que os sintomas mais comuns foram vômitos, prurido, eritema, cefaleia e dor no local da aplicação. [11]

Em 19 de novembro, o ISP publicou o Segundo Informe estatístico "ESAVI associados à administração de vacinas SARS-CoV-2 aplicadas no Chile" em população pediátrica e adolescentes. O relatório cita que no período de 1º de março de 2021 a 20 de novembro de 2021 foram aplicadas 4.755.263 doses de vacinas contra a COVID-19 em menores de 18 anos, das quais 3.311.435 foram doses da vacina Coronavac, o que representa 69,64% de todas as doses administradas no Chile, e que essa vacina apresenta a menor taxa de reações adversas em comparação com a vacina da Pfizer-Biontech.

Quanto à vacina Coronavac, consta neste documento que a faixa etária com mais notificação de reações adversas está compreendida entre 12 e 17 anos. Para o sexo feminino, receberam 97 notificações, uma taxa de 11,10 por cada 100.000 doses aplicadas e, para o sexo masculino, 90 notificações, uma taxa de 9,97 por cada 100.000 doses administradas. Para o grupo etário de 6 a 11 anos, houve 69 notificações para o sexo feminino, uma taxa de 9,74 a cada 100.000 doses aplicadas, e, para o sexo masculino, 63 notificações, o que corresponde uma taxa de 8,71 por cada 100.000 doses aplicadas. Também, consta que as reações mais frequentes não são consideradas como sérias, já os eventos classificados como sérios, após a aplicação da vacina, a reação anafilática é a mais frequente, com uma taxa de 0,27 a cada 100.000 doses administradas, seguida de convulsão, com uma taxa de 0,24 a cada 100.000 doses administradas [12].

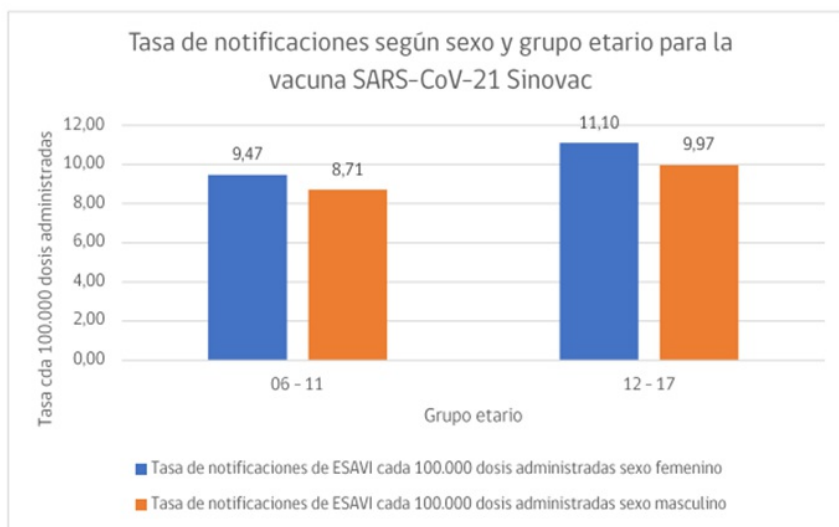


Figura 7 Tasa de notificaciones de ESAVI según sexo y grupo etario para la vacuna SARS-CoV-2 Sinovac periodo 01 marzo de 2021 a 20 noviembre de 2021, menores de 18 años

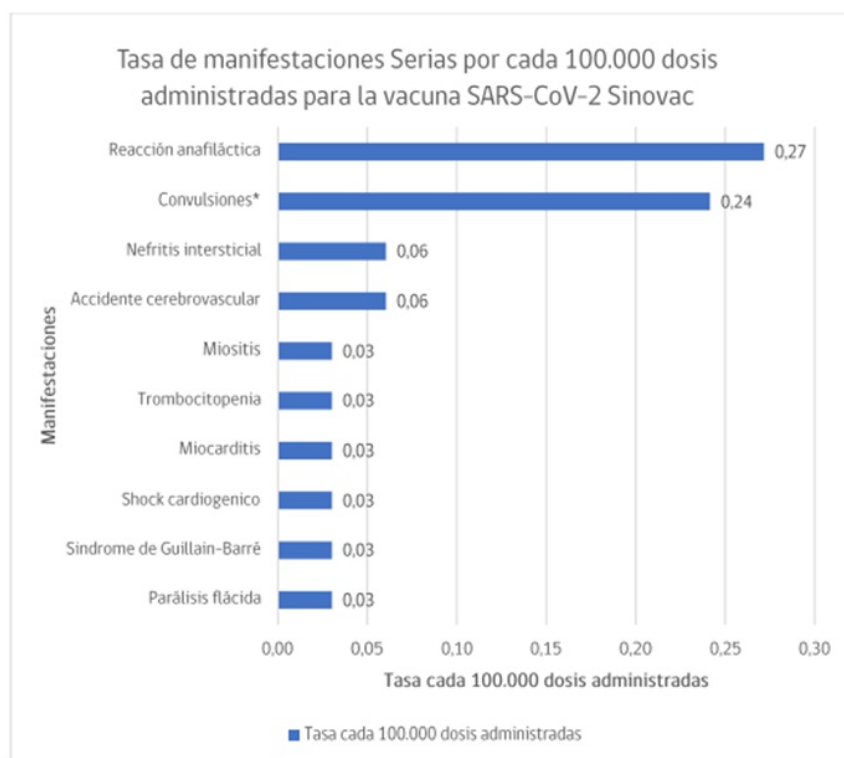


Figura 9. Tasa de manifestaciones clínicas serias más frecuentemente reportadas, para la vacuna SARS-CoV-2 Sinovac periodo 01 marzo de 2021 a 20 noviembre de 2021, menores de 18 años

Em 25 de novembro de 2021, o Diretor do Instituto de Saúde Pública do Chile, Heriberto García, anunciou a extensão da faixa etária da vacina Coronavac do laboratório Sinovac para crianças a partir de três anos de idade. Segundo o ISP a autorização baseou-se na análise feita pela Instituição a partir dos estudos realizados pelo laboratório chinês Sinovac, que incluiu dados de 100 milhões de doses aplicadas em crianças entre 3 e 17 anos. Tal estudo relatou apenas 3.890 Eventos Supostamente Atribuíveis à Vacinação ou Imunização (ESAVis), dos quais 97,61% foram categorizados como não graves, ou seja, 3,67 casos por 100.000 doses. Também citaram no seu portal eletrônico que em relação aos relatórios preliminares do Estudo Clínico Coronavac Fase III, realizado pelo Instituto do Milênio da Universidade Católica do Chile, foi demonstrado que as crianças têm maior produção de anticorpos que os adultos e menos reações adversas [13].

Em 02 de setembro de 2021, foi publicado no The England Journal of Medicine o estudo "Effectiveness of an Inactivated SARS-CoV-2 Vaccine in Chile" sobre o uso da vacina Coronavac. Tal estudo utilizou a metodologia de coorte prospectivo, foi conduzido de fevereiro a maio de 2021 no Chile, incluiu aproximadamente 10,2 milhões de pessoas com idade superior a 16 anos que foram completamente imunizadas com a vacina Coronavac. O estudo confirmou a efetividade dessa vacina em 65,9% para prevenção da COVID-19, 87,5% para prevenção de internação, 90,3% para prevenção de internação em UTI, e, 86,3% para prevenção de óbitos relacionados à COVID-19. A avaliação da efetividade foi realizada 14 (quatorze) dias após o recebimento da segunda dose da vacina. Os resultados obtidos nesse estudo confirmam a eficácia da vacina, conforme havia sido demonstrada nos estudos clínicos controlados conduzidos no desenvolvimento da vacina [14].



Além disso, o Instituto Butantan submeteu à Anvisa, em caráter de confidencialidade, o documento “Análise do Estudo de Efetividade de vacinas contra SARS-CoV-2 na população Chilena - resultados preliminares de efetividade da vacina Coronavac em crianças de 6 a 16 anos de idade”, em estágio de finalização pelo Ministério da Saúde do Chile. Trata-se de um estudo clínico Fase IV, cujos achados preliminares relativos à eficácia da vacina na população chilena, de 06 a 16 anos de idade, foram compartilhados por seus desenvolvedores com os especialistas da Anvisa, responsáveis por avaliar o pedido de extensão de uso da vacina Coronavac para população pediátrica no Brasil, bem como com os especialistas das sociedades médicas brasileiras que participaram do processo de avaliação dessa vacina. Por se tratar de dados preliminares, a Anvisa se comprometeu em não os divulgar, pelo menos até que sejam liberados e publicados pelos pesquisadores responsáveis. Entretanto, após manifestação de concordância na divulgação de informações da população alvo objeto do estudo, bem como das porcentagens de efetividade encontradas até o momento, destacamos as seguintes informações:

- A população considerada no estudo foi de 1.976.780 crianças entre 6 e 16 anos de idade.
- O principal achado do estudo revelou que, entre as crianças totalmente imunizadas, tendo recebido as duas doses da Coronavac, a efetividade ajustada encontrada desta vacina foi de:
  - 74,23% para prevenção da infecção por SARS-CoV-2;
  - 74,12% para prevenção da doença sintomática - COVID-19;
  - 90,24% para prevenção da hospitalização;
  - 100% para prevenção da admissão na UTI; e
  - 100% para prevenção de óbitos.

Os resultados sugerem, portanto, que a vacina Coronavac foi significativamente efetiva contra hospitalização, internações em UTI e óbitos na população pediátrica. Tais resultados são importantes na luta por salvar vidas e reduzir expressivamente o impacto no sistema de saúde.

#### **III.4 - Da Regulamentação de Registro de Produtos Biológicos da Anvisa**

Importante mencionar a Resolução da Diretoria Colegiada – RDC nº 55, de 16 de dezembro de 2010, que dispõe sobre o registro de produtos biológicos novos e produtos biológicos e dá outras providências. Esta regulamentação traz a previsão excepcional para registrar um medicamento biológico novo no Brasil, conforme disposto no artigo 23.

*Art. 23. Excepcionalmente, a empresa poderá requerer o registro de produto biológico novo utilizado no tratamento ou prevenção de doenças graves e/ou de alta mortalidade, com estudos clínicos fase II já concluídos e com estudos fase III em andamento, desde que seja demonstrada uma alta eficácia terapêutica ou preventiva e/ou não exista outra terapia ou droga alternativa comparável para aquele estágio da doença.*

*§ 1º Se o registro for concedido pela Anvisa, a segurança e eficácia deverão ser monitoradas e avaliadas continuamente no Brasil, pelo sistema de Farmacovigilância da empresa detentora, atendendo à legislação vigente.*

*§ 2º Nos casos previstos no caput deste artigo, além da documentação descrita nas Seções I e II do Capítulo III desta Resolução, no ato do protocolo de pedido de registro, a empresa solicitante deverá apresentar os seguintes documentos:*

*I – cronograma de realização e finalização dos estudos clínicos de fase III;*

*II – resultados preliminares dos estudos clínicos de fase III, caso disponíveis.*

*§ 3º Os resultados dos estudos clínicos de fase III devem ser apresentados à ANVISA tão logo estejam disponíveis, conforme apontado no cronograma de realização.*

Faço referência a essa previsão legal, editada pela Anvisa em 2010 e convergente com os guias e orientações de outras autoridades reguladoras estrangeiras, para ressaltar que há permissão regular da concessão de um registro para um produto biológico novo, ainda não conhecido no País com dados de estudos clínicos Fase II e com Fase III em andamento. Tal informação se torna relevante nesse contexto de deliberação da Coronavac, uma vez que se trata da mesma vacina já avaliada pela Anvisa, OMS e outros 50 países, que possui estudos clínicos Fase I, II e III, inclusive estudos de efetividade (Fase IV) para adultos acima de 18 anos, com mais de 1 bilhão de doses aplicadas em todo o mundo, mantendo a relação benefícios versus riscos, inclusive reafirmada pela farmacovigilância da Anvisa. Para ampliar o uso para o público-alvo (crianças e adolescentes), foram apresentados estudos clínicos Fase I/II, Fase II, dados parciais de Fase III e dados de estudo de vida real com a aplicação da vacina em quase 2 milhões de crianças com 6 anos ou mais e adolescentes até 17 anos, em um país que tem demonstrado competência no monitoramento das vacinas.

Em que pese a Anvisa ter registrado a vacina da Pfizer para crianças de 5 a 11 anos, essa vacina ainda não está disponível no Brasil em quantidade suficiente para atender a demanda no primeiro trimestre de 2022 para vacinar cerca de 20 milhões de crianças com as 2 (duas) doses previstas em bula. Soma-se a esse cenário a rápida disseminação da variante Ômicron e os riscos da sua contaminação.

Se, em condições ordinárias, a Anvisa pode conceder registro sanitário para um produto biológico novo nas condições do Art. 23 da RDC nº 55/2010, pondero que a atual situação de emergência de saúde pública impõe a todos nós a necessidade de proceder a uma avaliação mais ampla, sempre amparada nos dados disponíveis e na avaliação de benefícios versus riscos.

##### **III.4.1 - Dados de Vida Real**

Desde que os primeiros resultados dos testes de vacinas contra COVID-19 foram anunciados no final de 2020, mais de 9,68 bilhões de doses de diversas vacinas contra a COVID-19 foram administradas em todo o mundo e atualmente 59,9% da população mundial já recebeu pelo menos uma dose de vacina contra a COVID-19<sup>[15]</sup>. Desde então, muito se pôde aprender sobre o comportamento do vírus, os desdobramentos da COVID-19 e a efetividade das vacinas no mundo real.

Os dados e evidências do mundo real estão desempenhando um papel cada vez maior nas decisões que envolvem aspectos de saúde. A Agência reguladora Americana (FDA) já anunciou que utiliza esses dados para monitorar a segurança pós-comercialização e eventos adversos e para tomar decisões regulatórias. Com o intuito de acelerar o desenvolvimento de produtos médicos e trazer inovações de forma mais rápida e eficiente para os pacientes que precisam delas, a FDA criou o Programa de Evidências do Mundo Real (RWE, em sua sigla em inglês) para avaliar o uso potencial de evidências do mundo real na tomada de decisões regulatórias. Tal abordagem visa apoiar a aprovação de novas indicações de medicamentos ou requisitos de estudo pós-aprovação para medicamentos aprovados.<sup>[16] [17]</sup>

A comunidade de saúde também utiliza esses dados para apoiar as decisões de cobertura e desenvolver diretrizes e ferramentas de apoio à decisão para uso na prática clínica. É o que se pode chamar de estudos observacionais que são utilizados para gerar abordagens de tratamento novas e inovadoras.

Na prática, há um interesse crescente no uso de dados do mundo real para apoiar a tomada de decisões regulatórias em todo o ciclo de vida do produto. Do ponto de vista da Agência Europeia de Medicamentos (EMA), os dados de vida real (Real World Data - RWD, em sua sigla em inglês) são definidos como “dados coletados rotineiramente relacionados a um paciente” são estados de saúde ou prestação de cuidados de saúde a partir de uma variedade de fontes que não sejam os ensaios clínicos tradicionais”.<sup>[18]</sup>

Em 24 de novembro de 2021, a EMA anunciou permitir o uso de evidências do mundo real (RWE) e estabelecer seu valor para a tomada de decisões regulatórias sobre o desenvolvimento, autorização e supervisão de medicamentos.<sup>[19]</sup>

#### **III.4.2 - Eficácia versus efetividade**

Trazer os conceitos de eficácia e efetividade é importante para o completo entendimento do uso de dados de vida real nesse contexto de deliberação.

Enquanto a eficácia é o grau em que uma vacina previne a doença, e possivelmente a transmissão, sob circunstâncias ideais e controladas dentro de ensaios clínicos tradicionais, a efetividade de uma vacina se refere ao seu desempenho no mundo real – inclusive contra novas variantes e em pessoas que podem ter sido excluídas dos ensaios clínicos, como idosos com saúde fragilizada ou aqueles que tomam medicamentos que suprimem as respostas imunológicas.

Por mais importantes que sejam os ensaios clínicos tradicionais para estabelecer a segurança e a eficácia das vacinas, eles podem ser complementados com as informações no mundo real. À medida que um número crescente de países adere às campanhas de vacinação e promove as coletas de dados de hospitais, registros de vacinas, certidões de óbito e outras fontes, pode se obter uma imagem mais clara do grau em que as vacinas COVID-19 protegem contra a infecção e a doença em diferentes circunstâncias.

Com as vacinas contra a COVID-19 disponíveis, o foco atual permanece na redução de doenças graves e mortes, bem como na proteção dos sistemas de saúde. Neste aspecto, convém dizer que as vacinas que receberam a Autorização de Uso Emergencial, em plataformas vacinais diversas, continuam a fornecer um alto nível de proteção contra doenças graves e mortes causadas pelas variantes de preocupação.

Todavia, é preciso considerar a efetividade de uma vacina no mundo real, avaliada em um estudo observacional e não intervencionista, em um ambiente naturalista que complementa os dados de eficácia que emanam de um estudo controlado randomizado pré-comercialização. Independentemente do número de pacientes que são estudados na fase pré-comercialização em um ambiente controlado, o melhor perfil de segurança é caracterizado após uma vigilância contínua, por meio de um sistema de monitoramento de eventos adversos espontâneos e um estudo de vigilância/não intervenção pós-comercialização. Padrões de prática prevalentes podem gerar pistas que podem resultar em avaliação adicional de uma nova indicação, posologia e ampliação de uso ou mesmo um sinal que pode exigir ação regulatória, como a alteração na rotulagem ou na bula e o plano de ação de gerenciamento de risco/minimização.

Para essa avaliação de ampliação de uso da vacina Coronavac para o público infantil devemos ser rigorosos do ponto de vista regulatório, porém também temos a obrigação de buscar todos os dados de vida real existentes, que hoje nos dão diretrizes sólidas para a tomada de decisão.

Para a vacina Coronavac, que já está em uso no Brasil há um ano, hoje dispomos de dados de vida real que confirmam a segurança e a eficácia da vacina indicada nos estudos clínicos conduzidos antes da aprovação, para a população adulta acima de 18 anos de idade. Um estudo publicado ainda em fase de pré-print, sem a revisão por pares, avaliou a efetividade das vacinas contra a COVID-19 por faixa etária, para a Coronavac.

#### **III.4.3 - Dos Estudos de Efetividade conduzidos no Brasil**

Quanto aos dados de vida real produzidos no Brasil, a Fundação Oswaldo Cruz (FIOCRUZ) está conduzindo estudo de efetividade de todas as vacinas utilizadas no País. No dia 10/12/2021, a Fiocruz publicou o último boletim da Avaliação Digital da Campanha de Vacinação contra a COVID-19, confirmando que a Coronavac apresentou alta efetividade para a população entre 18 e 59 anos, variando de 89% a 95% e de 85% a 91% para óbitos e hospitalizações, respectivamente. Entretanto, houve queda importante na efetividade em pessoas com 60 anos ou mais. Na faixa entre 60 e 69 anos a proteção contra formas graves da doença foi de 81%, chegando a 64% em maiores de 80 anos.

Os pesquisadores afirmam que esta redução na proteção em idosos pode ser explicada por diversos fatores, mas principalmente pelo maior tempo de seguimento, maior tempo desde a última vacinação e pela maior vulnerabilidade do grupo que recebeu o imunizante, já que a Coronavac foi a mais utilizada entre idosos e profissionais prioritários, como da área de saúde e segurança, que são mais expostos ao contágio. Além disso, a vacina foi administrada durante um período de maior circulação do vírus.<sup>[20]</sup>

Nesta mesma linha, é importante citar outro estudo de monitoramento realizado com recursos públicos, patrocinado pela Fiocruz, em especial conduzido pela liderança do Instituto René Rachou/Fiocruz Minas. Assim, cito o estudo transversal de imunogenicidade, efetividade e reatogenicidade da vacina de vírus inativado (Coronavac) com protocolo de duas doses e dose heteróloga de reforço que vem avaliando a resposta imunológica humoral e celular de quase 2.500 vacinados com a Coronavac, inclusive, analisando se há manutenção da atividade imunológica para as diferentes variantes como a Gama e a Delta, mas já com previsão para as análises da resposta contra a variante Ômicron. Em que pese as limitações regulatórias desse tipo de estudo de coorte, esses dados não podem ser desconsiderados como estratégia de monitoramento da efetividade da vacina.

Lembro ainda que está em curso o projeto da Fiocruz para monitorar a imunogenicidade, efetividade e reatogenicidade das vacinas contra COVID-19 também em crianças e adolescente até 17 anos. Deste modo, caso hoje seja aprovada a Coronavac para este público, é condição necessária que essa vacina também seja objeto desse tipo de estudo e que o Instituto Butantan fomente e acompanhe esse tipo de monitoramento, a fim de gerar dados que possam apoiar a verificação da eficácia/efetividade da vacina frente à circulação da variante Ômicron.

A equipe da Fiocruz já realizou reuniões com a Anvisa para a apresentação dos resultados da efetividade da campanha de vacinação, referente ao projeto Vigivac e também dos resultados do monitoramento imunogênico da Coronavac. A equipe da Fiocruz se comprometeu em manter a Anvisa informada quando da obtenção e estruturação das novas atualizações, as quais também norteiam decisões quanto à manutenção da relação benefício versus riscos das vacinas.

### **III. 4.4 - Destaque de alguns dados da literatura científica**

#### **1-Ômicron frustra algumas das vacinas COVID mais usadas no mundo**

As vacinas inativadas são fundamentais na campanha pela cobertura vacinal mundial. Entretanto, frente à variante Ômicron estudos iniciais apontam que essas vacinas podem resultar em deficiência na atividade dos anticorpos bloqueadores das infecções, mas essas informações não devem ser avaliadas de forma isoladas e ainda temos que as vacinas podem proteger contra doenças graves.

No momento, as vacinas de vírus inativado continuam sendo importantes para prevenir hospitalização e morte por COVID-19. Destaco que a OMS vem liderando discussões científicas sobre o impacto da variante Ômicron nas diferentes plataformas vacinais, mas até o momento mantem a aquisição e autorização concedida para a Coronavac, sendo que esse imunobiológico representa uma quantidade significativa entre as diferentes vacinas ofertadas pelo consórcio Covax Facility.

Assim, essa vacina ainda pode ter uma função valiosa na ativação imunológica de indivíduos ainda não vacinados. Os níveis de anticorpos neutralizantes no sangue de cada pessoa podem permanecer baixos, como aponta o virologista molecular Rafael Medina, da Pontifícia Universidade Católica do Chile, em Santiago: "Há outras partes da resposta imune que também estão desempenhando um papel". As células T destroem as células infectadas; As células B se lembram de infecções passadas e fortalecem as respostas imunológicas para uma futura infecção; e anticorpos de ligação contribuem para o controle viral.<sup>[21]</sup>

Faço uma breve consideração que a variante Ômicron vem apontado para escape importante na resposta de anticorpos neutralizantes devido às mutações no domínio RBD que são críticos para a neutralização por anticorpos. Contudo, destaco que a reatividade de células T tende a ser preservada na maioria dos vacinados, e em muitos indivíduos com respostas de anticorpos neutralizantes indetectáveis, conforme publicado no pré-print: "A reatividade das células T à variante SARS-CoV-2 Ômicron é preservada na maioria, mas não em todos os indivíduos previamente infectados e vacinados."<sup>[22]</sup>

Os testes *in vitro* tem relevância e devem ser avaliados em um conjunto de outros dados, ou seja, não representa tudo o que acontece no corpo humano, por isso não podemos afirmar que as vacinas deixam de funcionar na vida real. Há evidências preliminares de que a imunidade celular, outra parte crucial da resposta imune, não é impactada quando se tem a aplicação de duas doses e da dose de reforço. Outra parte importante é a imunidade celular mediada pelos linfócitos T, que impede o agravamento de infecções depois que ela ocorreu.

Cito também a recente publicação no Pubmed sob o título: "efetividade da vacina Coronavac® em uma região da Amazônia colombiana, a imunidade de rebanho foi alcançada?". Segundo o artigo, na Amazônia colombiana foram implementadas estratégias de imunização em massa com a vacina Coronavac. Essa cidade foi escolhida devido à sua proximidade com o Brasil, onde circula uma das variantes de interesse do SARS-CoV-2. Entre 24 de fevereiro de 2021 e 10 de agosto de 2021, foi realizado um estudo observacional descritivo no qual foi avaliada uma população de indivíduos maiores de 18 anos imunizados com duas doses da vacina CoronaVac®. O local de estudo foi no município de Mitú, Vaupés, no sudeste da Colômbia, região localizada na Amazônia na fronteira com o Brasil. Em apertada síntese, o estudo concluiu que a imunidade de rebanho alcançada através da vacinação em massa nesta população permitiu reduzir a taxa de casos complicados e mortalidade por COVID-19 naquela região da Amazônia colombiana.<sup>[23]</sup>

#### **III.5 - Ômicron - o que se sabe e as incertezas existentes**

Desde o seu surgimento, o vírus SARS-CoV-2 continuou a evoluir e a OMS designou cinco variantes de Preocupação SARS-CoV-2 – Alfa, Beta, Gamma, Delta e Ômicron – devido ao seu impacto na transmissão, gravidade da doença ou capacidade de escape na resposta imune.

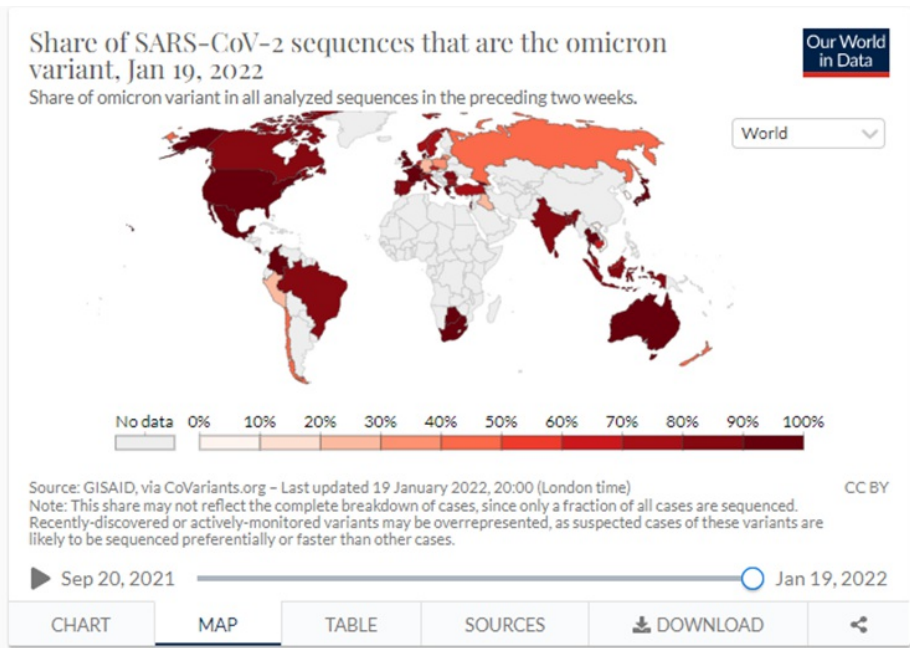
A dinâmica como surgem as novas variantes reforçam a necessidade de se ampliar a cobertura de imunização em todos os países e alcançar 70% dessa cobertura em diferentes faixas etárias, segundo a OMS<sup>[24]</sup>.

As evidências de comportamento apresentadas à época estão se confirmando

com o crescente espalhamento dessa variante, em comparação com as infecções causadas pelas outras variantes, incluindo a Delta.

Evidências preliminares sugerem que pode haver um risco aumentado de reinfecção com a Ômicron em comparação com outras variantes preocupantes. Hoje, quase 2 meses após sua descoberta, a Ômicron tem se revelado forte, dia após dia, batendo recorde no número de casos, com subida da média móvel em mais de 600%.

Como temos observado, a variante Ômicron é capaz de infectar pessoas com o esquema vacinal completo, assim como as que foram previamente infectadas por outras variantes. Essa explosão de casos impactou o fornecimento de suprimentos para realização de testes, portanto, podemos esperar um número ainda maior de casos positivos.



Fonte: <https://ourworldindata.org/grapher/covid-cases-omicron?country=GBR~FRA~BEL~DEU~ITA~ESP~USA~ZAF~BWA~AUS>

Os sintomas, de uma maneira geral, se apresentam como os mesmos das cepas anteriores em quadros mais leves. No entanto, profissionais de saúde têm relatado uma fadiga anormal e não percebem a perda no olfato e no paladar. Além disso, a Ômicron é marcada por rouquidão, dores na garganta e distúrbios gastrointestinais.

Quanto ao perfil mutacional, os dados preliminares indicam que a eficácia da vacina pode ser reduzida contra a doença sintomática causada pela variante Ômicron, mas é provável que a proteção contra a doença grave seja preservada. Contudo, são necessários mais dados sobre a eficácia de todas as vacinas, particularmente contra hospitalização, doenças graves e óbito.

Nas últimas quatro semanas, o número médio de crianças hospitalizadas com COVID-19 nos EUA saltou 52%, de 1.270 em 29 de novembro para 1.933 no dia 29 de dezembro de 2021, de acordo com uma análise da NBC News sobre os dados do Departamento de Saúde e Serviços Humanos. O Departamento de Saúde do Estado de Nova York informou que nenhuma criança de 5 a 11 anos internada devido à COVID-19 havia sido totalmente vacinada; que metade das meninas e meninos internados tem menos de 5 anos e, portanto, nem está elegível para ser imunizada. Na verdade, desde que a variante Ômicron surgiu em Nova York, os casos positivos estão aumentando em todas as faixas etárias, particularmente entre indivíduos não vacinados. É por isso que a proteção oferecida pela vacinação é muito importante e se faz necessária, especialmente para crianças. Conforme os números da vida real, profissionais de saúde americanos afirmam que a Ômicron não está causando infecções mais graves, mas infectando muito mais crianças e indivíduos na faixa etária com a mais baixa taxa de vacinação, aumentando o risco de mais crianças serem hospitalizadas com COVID-19.

Neste contexto, é possível que no Brasil ocorra o aumento de hospitalizações, tornando urgente a ampliação da oferta de vacinas para esse público. As crianças contribuem para a disseminação do vírus, além de também serem público vulnerável, podendo evoluir para casos graves.

Estudos estão sendo realizados de forma independente por investigadores de diferentes instituições com a finalidade de avaliar se as vacinas atualmente em uso são eficazes contra a variante Ômicron. Todavia, dados conclusivos sobre o desempenho de todas as vacinas contra a variante Ômicron ainda não foram divulgados.

Países como Austrália, Índia, Brasil e Estados Unidos registraram mortes relacionadas à variante Ômicron.

### III.6 - Manifestação dos Especialistas das Sociedades Médicas

Considerando o notório saber e a importância da atuação das sociedades médicas no enfrentamento à pandemia, em especial, no que diz respeito às vacinas e ao atendimento clínico de pacientes acometidos com a COVID-19, as seguintes sociedades médicas foram convidadas a participar da avaliação dos dados disponíveis sobre a

imunização de crianças a partir de 3 anos de idade com a vacina Coronavac: Sociedade Brasileira de Pediatria, Sociedade Brasileira de Infectologia, Sociedade Brasileira de Imunologia, Sociedade Brasileira de Imunização e Associação Brasileira de Saúde Coletiva - ABRASCO.

Os representantes indicados por essas sociedades participaram de três reuniões técnicas com a Anvisa. Ao final da reunião confidencial realizada em 13/01/2022 entre membros da Anvisa e especialistas representantes das sociedades médicas, em que foram discutidas as evidências existentes até o momento, os representantes enviaram manifestação formal a esta Agência, de modo a contribuir para a decisão sobre ampliação do uso da vacina para a população pediátrica.

Passo a destacar alguns trechos das manifestações formais dessas sociedades médicas, conforme segue:

- **Sociedade Brasileira de Imunologia:**

*"Os casos de COVID-19 em crianças podem resultar em hospitalizações, mortes, MISC (síndromes inflamatórias sistêmicas) e complicações de longo prazo, como "COVID longo", em que os sintomas podem durar meses. Ressaltou o cenário epidemiológico da COVID-19 em crianças nos Estados Unidos, desde 2020 e os principais desfechos, inclusive destacando que no final de outubro de 2021, cerca de 100.000 crianças por semana estavam infectadas. Das dezenas de milhares de crianças que foram hospitalizadas, cerca de um terço não apresentava problemas de saúde preexistentes e muitas necessitaram da unidade de terapia intensiva. Quase 700 crianças morreram de COVID-19, colocando a infecção por SARS-CoV-2 entre as 10 principais causas de morte em crianças nos Estados Unidos. (...) contudo, essa Sociedade concluiu:*

*1) A apresentação feita pelos pesquisadores do Chile, a despeito de não englobar um estudo randomizado controlado contra placebo como seria o ideal e a despeito dos pequenos números sugere que o imunizante em questão pode ser uma ferramenta útil e segura no combate da pandemia em crianças.*

*2) Dadas as circunstâncias epidemiológicas, a falta de estudos nesta faixa etária e a presumível segurança de uma vacina inativada parece razoável recomendar a aprovação emergencial."*

- **Manifestação conjunta da Sociedade Brasileira de Pediatria (SBP), Sociedade Brasileira de Imunizações (SBI) e Sociedade Brasileira de Infectologia (SBI):**

*(...)temos as seguintes observações sobre os questionamentos feitos pela Agência após a apresentação dos dados de estudos do uso da vacina inativada da Sinovac® – (Coronavac) na população pediátrica (estudos de segurança, resultados parciais de fase III e estudo de efetividade observacional do Chile, Fase IV).*

*Impacto da COVID-19 em crianças de 3 a 17 anos no Brasil*

*De acordo com os dados oficiais fornecidos pelo Ministério da Saúde em seus Boletins Epidemiológicos publicados, a carga da doença na população brasileira de crianças e adolescentes do referido grupo etário é relevante, com taxas de letalidade e de mortalidade superiores às registradas em países da Europa ou América do Norte, incluindo até o momento milhares de hospitalizações e de mortes pela COVID-19 no grupo etário em questão, além de outras já demonstradas consequências da infecção em crianças, como a COVID-19 longa e a síndrome inflamatória multissistêmica pediátrica (SIM-P), todas elas de potencial gravidade neste grupo etário.*

*.....*

*Considerações finais sobre o uso da vacina Coronavac na população pediátrica*

*As sociedades brasileiras de Pediatria (SBP), Infectologia (SBI) e Imunizações (SBI) têm entendimento que à luz dos conhecimentos ora vigentes, os benefícios da vacinação na população de crianças de 6 a 17 anos, com a vacina Coronavac, superam os eventuais riscos associados à vacinação, no contexto atual da pandemia. Desta forma, as referidas sociedades apoiam a autorização e extensão do uso da vacina Coronavac para crianças de 6 a 17 anos. A futura ampliação do uso da vacina para as crianças menores de 6 anos fica condicionada à análise de dados para este grupo etário, assim que eles estiverem disponíveis.*

*Condições a serem cumpridas pela empresa após a autorização de uso da vacina neste grupo etário*

*Entendemos que, após a aprovação pela agência regulatória e uso na população pediátrica da vacina Coronavac, o produtor deverá manter vigilância de eventos adversos indesejáveis pós-comercialização (fase 4). Sugerimos também a realização de estudos que possam identificar a eficácia/efetividade da vacina em locais com circulação da variante Ômicron; a possibilidade de coadministração com outras vacinas pediátricas; o uso da vacina em esquemas alternativos; além de dados de resposta imune celular neste grupo etário.*

- **Manifestação da Associação Brasileira de Saúde Coletiva (ABRASCO):**

Após ressaltar resultados do Estudo de Efetividade de vacinas contra SARS-CoV-2 na população Chilena - em crianças de 6 a 16 anos de idade, a ABRASCO se manifesta da seguinte forma:

*"Considerando a importância da infecção, da doença sintomática, sequelas e óbitos da Covid19 no grupo de 5 a 17 anos;*

*Considerando os resultados obtidos pelo estudo chileno na população de 6 a 16 anos de idade;*

*Considerando a necessidade de imunizarmos rapidamente a população de 5 a 11 anos de idade para termos um impacto na redução da gravidade da doença;*

Assim, a posição da ABRASCO foi:

*favorável a liberação em caráter emergencial da vacina Coronavac para população de 6 a 16 anos de idade (5 a 17 anos idade para facilitar seu uso) com duas doses e um intervalo de 28 dias entre elas."*

### III.7 A Anvisa na avaliação da vacina de uso pediátrico

Avaliações das solicitações de autorização de vacinas no Brasil são realizadas por equipes multidisciplinares e com vasta experiência na regulação sanitária, são servidores

públicos concursados em carreira de Estado com dedicação exclusiva à Anvisa.

A Anvisa está adstrita ao cumprimento de regras, normas e princípios que norteiam a Administração Pública. As decisões da Anvisa são atos vinculados ao cumprimento das exigências e provas sanitariamente exigidas. Neste sentido, concluída a instrução de processo administrativo, a Agência tem prazo para decisão e eventual preterição deve ser devidamente motivada, nos termos da Lei nº 9.784 de 1999.

Neste contexto, entre outras obrigações legais, compete à Diretoria Colegiada definir as diretrizes estratégicas da Agência, editar normas sobre matérias de sua competência, cumprir, e fazer cumprir, as normas relativas à vigilância sanitária.

A implementação dessas decisões cabe a um corpo técnico de alta qualidade, cujas capacitação e experiência são reconhecidas internacionalmente. O trabalho desenvolvido na Anvisa permite que o Brasil se situe entre os países mais adiantados do mundo em matéria de vigilância sanitária. A Agência é membro dos organismos e fóruns regulatórios internacionais relevantes na matéria de regulação de vacinas, nos quais é respeitada, reconhecida e valorizada.

Fica evidenciado que o interesse da Anvisa na avaliação das vacinas é atender ao interesse nacional, e o que baliza a atuação da Agência é o respeito à lei, à responsabilidade profissional, à dedicação ao trabalho e o atendimento ao senso de urgência que a pandemia nos impõe.

Reafirmo que o nosso compromisso é com a saúde do povo brasileiro, garantindo que os padrões científicos e a integridade dos processos de avaliação e decisão sejam mantidos.

### **III.8 - Da importância de disponibilizar mais uma vacina para imunização das crianças**

Nos últimos meses tem aumentado a circulação de notícias sobre o crescente número de internação de crianças com COVID-19 em diferentes partes do mundo. [\[25\]](#)

Segundo a UNICEF, a pandemia da COVID-19 é um lembrete sombrio das maneiras pelas quais os surtos de doenças podem prejudicar vidas e meios de subsistência, com efeitos devastadores na educação, saúde mental, proteção e bem-estar geral das crianças.

Esse organismo internacional também ressalta que graças aos esforços de imunização em todo o mundo, as crianças podem andar, brincar, dançar e aprender. Estima-se que as vacinas sejam um dos meios mais econômicos de promover o bem-estar global [\[26\]](#).

Embora a COVID-19 pareça ser leve na grande maioria das crianças, vacinar aqueles que são elegíveis tem dois benefícios: ajuda a proteger outros grupos vulneráveis e reduzir o risco de doenças graves das próprias crianças.

Segundo os especialistas, a vacina é especialmente importante para crianças com condições médicas subjacentes, crianças com condições genéticas, neurológicas ou metabólicas complexas, bem como aquelas com doenças cardíacas ou pulmonares, que apresentam risco aumentado da COVID-19 grave. Semelhante aos adultos, crianças com obesidade, diabetes ou asma grave também podem estar em risco aumentado.

Importante lembrar que as crianças e adolescentes também podem apresentar sintomas clínicos prolongados (conhecidos como "COVID-19 longa") ou sequelas pós infecção agudas pelo SARS-CoV-2, que apresenta uma variedade de sintomas, incluindo falta de ar e fadiga acentuada.

A vacinação também ajuda a proteger as crianças contra uma condição rara e grave ligada à COVID-19, que envolve a inflamação de vários órgãos. A Síndrome Inflamatória Multissistêmica (MIS-C) pode aparecer duas a três semanas após a COVID-19 e causa sintomas como vômitos, diarreia, febre persistente, dor abdominal, erupções cutâneas, batimento cardíaco acelerado, cansaço extremo, tontura, dor de cabeça, linfonodos aumentados e outros sintomas.

As crianças que desenvolvem essa Síndrome Inflamatória podem necessitar de hospitalização e, possivelmente, de cuidados intensivos. O envolvimento cardíaco é comum e as sequelas a longo prazo são desconhecidas [\[27\]](#).

A causa exata do MIS-C ainda não é conhecida, mas parece ser uma resposta imune excessiva relacionada à COVID-19. Nos EUA, mais crianças negras e latinas foram diagnosticadas com a MIS-C em comparação com crianças de outras raças e grupos étnicos. Mais estudos são necessários para ajudar a determinar por que a síndrome afeta essas crianças com mais frequência do que outras. Os fatores podem incluir, por exemplo, diferenças no acesso a informações e serviços de saúde, bem como a possibilidade de riscos relacionados à genética.

A maioria das crianças com MIS-C nos EUA tem entre 3 e 12 anos, com idade média de 8 anos. Alguns casos também ocorreram em crianças mais velhas e em bebês [\[28\]](#).

Mesmo que a infecção pela variante Ômicron tenha demonstrado ser menos perigosa quando comparada às cepas anteriores, o grande número de infecções pode resultar em muitos danos à saúde.

À medida que as infecções aumentam na Europa em meio a preocupações com a nova variante Ômicron, países de todo o mundo estão expandindo os programas de vacinação contra a COVID-19 para incluir crianças menores.

Por enquanto, crianças menores de 5 anos permanecerão vulneráveis, especialmente enquanto aguardamos dados para a aprovação da vacina para as faixas etárias iniciais. Assim, a chave para proteger as crianças que não são elegíveis para a vacinação é garantir que todos ao seu redor sejam vacinados e reforçados.

Importante salientar que ainda há condições críticas referentes ao cenário de pandemia mundial. O surgimento das variantes, com suas potencialidades, vem nos desafiar e nos direcionar a estudos cada vez mais minuciosos, para identificar o seu perfil de virulência. Há preocupação global quanto à previsibilidade do potencial de transmissão e de resistência às defesas do organismo na presença das novas variantes.

Apesar da extraordinária velocidade do desenvolvimento de vacinas contra a COVID-19 e dos contínuos esforços de vacinação em massa, incluindo diretrizes que recomendam reforços de vacinas, o surgimento contínuo de novas cepas variantes de SARS-CoV-2 ameaça anular o progresso significativo feito até agora na interrupção da propagação do novo coronavírus [29].

Conforme mencionado anteriormente, o avanço da imunização refletiu em queda das médias móveis das internações e óbitos resultantes dos sintomas e agravos da doença.

Assim, aprovar o uso de mais uma vacina pediátrica é ampliar o direito ao acesso ao imunobiológico que tem a finalidade de proteger a saúde, em especial no momento em que há um aumento da disseminação da variante Ômicron e a livre vontade da grande maioria dos pais para vacinar os seus filhos. Neste contexto, me somo ao coro da UNICEF ao defender que nenhuma criança deve morrer de doenças evitáveis.

Também faço referência ao bordão #PATRIAVACINADA, conforme consta no portal do Ministério da Saúde do Brasil: *"Vacina, sinônimo de esperança. No contexto da pandemia da Covid-19, o Ministério da Saúde reafirma seu compromisso com a vida atuando para vacinar todos os brasileiros. Para vencer o coronavírus a premissa é uma só: Brasil unido por uma Pátria vacinada."*

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

### III.9 - Da conclusão

O procedimento de autorização de uso emergencial avalia a adequação das vacinas COVID 19 para o uso durante a atual emergência de saúde pública, permitindo, mesmo em um cenário de incertezas, que sejam adotadas as estratégias da saúde pública necessárias para minimizar o mais rápido possível os impactos dessa pandemia.

O efeito de uma vacina eficaz no curso da pandemia de SARS-CoV-2 é complexo e há muitos cenários potenciais após a implantação. A capacidade de uma vacina de proteger contra doenças graves e a mortalidade é o parâmetro de relevância para a avaliação de eficácia, pois as internações hospitalares e de cuidados intensivos representam uma grande carga para os sistemas de saúde.

Até o momento, não contamos com alternativa terapêutica voltada para o público pediátrico, aprovada e disponível para prevenir ou tratar doença causada pelo novo Coronavírus. Lembro que os anticorpos monoclonais autorizados têm limitações de acesso e não estão autorizados para crianças abaixo de 12 anos.

Uma vacina capaz de reduzir os riscos da doença nas crianças e adolescentes, em especial quanto ao desenvolvimento das formas graves pode contribuir para a redução dos danos e do controle da doença.

Após a avaliação das manifestações da Gerência de Produtos Biológicos – GPBIO, Gerência-Geral de Medicamentos e Produtos Biológicos- GGMed (manifestada também nesta reunião pública) e da Gerência de Farmacovigilância - GFARM, assim como das Sociedades Médicas participantes do processo e todas as evidências adicionais de vida real apresentadas à Anvisa, ainda que não previstas nominalmente no arcabouço regulatório da Agência, permitiu a esta relatoria concluir que, ressalvadas algumas incertezas ainda existentes, os benefícios conhecidos e potenciais da vacina Coronavac superam os riscos conhecidos e potenciais inerentes a essa vacina. Dessa forma, estou convicta de que ela atende aos critérios necessários de qualidade, segurança e eficácia para o uso emergencial na população pediátrica de 6 a 17 anos, que não sejam imunocomprometidos.

Registro, portanto, que tal como vem sendo construído pelas autoridades regulatórias estrangeiras de referência para a Anvisa, como FDA e EMA, nossa Agência ainda tem um caminho a percorrer na regulamentação do uso de evidências do mundo real no processo de avaliação de tecnologias médicas que tenham o potencial de auxiliar a promoção de saúde e bem-estar à população brasileira. Esse será um dever de casa ainda a ser enfrentado pela Agência tão logo for possível. A ausência da regulamentação neste momento, entretanto, não deve impedir a tomada de decisão por parte desta Agência.

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

O acesso às vacinas e à proteção que elas podem conferir, é questão de segurança nacional, beneficiando diretamente as crianças e adolescentes, mas também os profissionais de saúde e da educação, a comunidade e a saúde geral de nosso país.

As vacinas contra SARS-CoV-2 estão sob grande acompanhamento da população, dos políticos e da mídia. No âmbito regulatório e de saúde pública, os resultados dos estudos de vida real de uma vacina contra SARS-CoV-2 estão sobre o contínuo olhar sanitário.

Assim, o Instituto Butantan deve:

1- Adotar uma farmacovigilância robusta e contínua capaz de identificar as reações adversas e os sinais que podem comprometer a segurança;

- 2- Protocolar do estudo de *immunobridging*, em no máximo 15 dias após a sua aprovação;
- 3- Protocolar os resultados de eficácia do estudo Fase 3 em andamento;
- 4- Apresentar os resultados finais de segurança do estudo Fase 3 em andamento;
- 5- Apresentar Relatório completo do estudo de efetividade conduzido no Chile com as análises e resultados finais;
- 6- Ajustar a bula conforme solicitado pela GFARM, com a devida atualização dos eventos adversos com causalidade comprovada;
- 7- Enviar mensalmente os relatórios de farmacovigilância com os dados preliminares do estudo de farmacovigilância ativa a ser realizado pelo IB com a inclusão de pelo menos 2000 participantes; e
- 8- Realizar estudos de efetividade frente à circulação da variante Ômicron.

Em relação aos itens 2, 3, 4 e 5, o Instituto Butantan deve apresentar à Gerência Geral de Medicamentos e Produtos Biológicos um cronograma com a data correspondente ao prazo máximo para apresentação desses resultados.

Para um novo pedido de ampliação de uso da vacina para crianças menores de 6 anos, o Instituto Butantan deve apresentar os estudos clínicos de Fase 3 concluídos ou os resultados provisórios de um ou mais estudos capazes de estabelecer o perfil de eficácia e segurança na população pediátrica menor que 6 anos, nos termos da Lei 14.124, de 10 de março de 2020.

Nesse sentido, guiada pela ciência e pelos dados, concluo que os benefícios conhecidos e potenciais da vacina Coronavac superam seus riscos para ampliar a aplicação da vacina em crianças com 6 anos ou mais e em adolescentes até 17 anos, desde que tais grupos não sejam imunossuprimidos.

### III - VOTO

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

1. **APROVAR** o uso emergencial e temporário da vacina Coronavac para crianças com 6 anos ou mais e em adolescentes até 17 anos, desde que tais grupos não sejam imunossuprimidos;
2. **DETERMINAR** que o Instituto Butantan apresente os dados complementares de imunogenicidade e de acompanhamento da população adulta e pediátrica, conforme cronograma estabelecido pela Gerência Geral de Medicamentos e Produtos Biológicos (GGMED), nas condições do Termo de Compromisso solicitado por essa área técnica.

Destaco que a presente aprovação se dá para os lotes da vacina Coronavac **fabricados nos locais devidamente certificados pela Anvisa e nas condições já autorizados** pela Anvisa nos termos da Autorização de Uso Emergencial.

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

[1] Disponível em: <https://www.unicef.org/coronavirus/what-you-need-to-know-covid-vaccine>. Acessado em 17/01/2022.

[2] Disponível em: <https://covid19.trackvaccines.org/vaccines/7/>. Acessado em: 17/01/2022

[3] Disponível em: [https://cdn.who.int/media/docs/default-source/immunization/sage/2021/april/5\\_sage29apr2021\\_critical\\_evidence\\_sinovac.pdf](https://cdn.who.int/media/docs/default-source/immunization/sage/2021/april/5_sage29apr2021_critical_evidence_sinovac.pdf) consultado em 18/01/2022.

[4] Disponível em: <http://www.sinovac.com/news/shownews.php?id=1273&lang=en> Acessado em 17/01/2022

[5] Disponível em: <https://www.reuters.com/markets/asia/hong-kong-authorises-sinovac-vaccine-children-aged-3-17-2021-11-20/> Acessado em 17/01/2022

[6] Disponível em: [https://www.straitstimes.com/asia/se-asia/indonesia-starts-covid-19-vaccinations-for-children-aged-6-11#:~:text=JAKARTA%20\(REUTERS\)%20%2D%20Indonesia%20started.mass%20inoculations%20for%20young%20children,](https://www.straitstimes.com/asia/se-asia/indonesia-starts-covid-19-vaccinations-for-children-aged-6-11#:~:text=JAKARTA%20(REUTERS)%20%2D%20Indonesia%20started.mass%20inoculations%20for%20young%20children,) consultado em 18/01/2022.

Disponível em: <https://corona.jakarta.go.id/en/artikel/catatan-penting-vaksinasi-covid-19-untuk-anak-usia-12-17-tahun>, consultado em 18/01/2022

[7] Disponível em: <https://www.gob.cl/noticias/instituto-de-salud-publica-amplia-vacunacion-ninos-entre-tres-y-seis-anos/>, consultado em 18/01/2022

[8] Disponível em: <https://www.salud.gob.ec/10-preguntas-frecuentes-sobre-vacunacion-contracovid-19-ninos-ninas-adolescentes-ecuador/#:~:text=Los%20ni%C3%B1os%20entre%205%20y%20un%20lapso%20de%2028%20d%C3%ADas,> consultado em 18/01/2022.

[9] Disponível em: [http://www.news.cn/english/asiapacific/2021-11/01/c\\_1310284083.htm](http://www.news.cn/english/asiapacific/2021-11/01/c_1310284083.htm), consultado em 18/01/2022.



[10] Disponível em: <https://www.ispch.cl/noticia/isp-aprueba-ampliacion-del-rango-etario-para-administrar-la-vacuna-coronavac-en-menores-desde-los-6-anos-de-edad/>. Acessado em 17/01/2022.

[11] Disponível em: <https://www.ispch.cl/wp-content/uploads/2021/10/20211021-Informe-estadistico-ESAVI-ninos-6-y-11-anos-VFinal.pdf>. Acessado em 17/01/2022.

[12] Disponível em: <https://www.ispch.cl/wp-content/uploads/2022/01/segundo-informe-estadistico-pediatria-V3-VVG-LHD-asvVVG.pdf>. Acessado em 17/01/2022.

[13] Disponível em: <https://www.ispch.cl/noticia/instituto-de-salud-publica-amplia-vacunacion-a-ninos-entre-tres-y-seis-anos/>. Acessado em 17/01/2022.

[14] Disponível em: <https://www.nejm.org/doi/pdf/10.1056/NEJMoa2107715>. Acessado em 18/01/2022.

[15] Disponível em: <https://ourworldindata.org/covid-vaccinations> Consultado em: 17/01/2022.

[16] Disponível em: <https://www.fda.gov/drugs/science-and-research-drugs/fda-announces-4-grant-awards-projects-exploring-use-real-world-data-generate-real-world-evidence>. Acessado em 18/01/2022.

[17] Disponível em: <https://www.fda.gov/media/120060/download> Programa de Evidências do Mundo Real. Consultado em: 19/01/2022

[18] Disponível em: <https://www.sidley.com/en/insights/newsupdates/2021/10/regulators-offer-fresh-guidance-on-using-realworld-data-to-support-regulatory-decisions> Consultado em 18/01/2022

[19] Disponível em: <https://www.ema.europa.eu/en/news/vision-use-real-world-evidence-eu-medicines-regulation> Acessado em 18/01/2022

[20] Disponível em: <https://vigivac.fiocruz.br/pdfs/Relatorio%20Efetividade9dez2021.pdf> Acessado em 17/01/2022.

[21] Disponível em: <https://www.nature.com/articles/d41586-022-00079-6> Acessado em 18/01/2022

[22] Disponível em: <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2022.01.04.21268586v1> Acessado em: 18/01/2022

[23] Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35031076/#:~:text=Highlights%3A%20CoronaVac%C2%AE%20has%20shown,region%20of%20the%20Colombian%20Amazon> Acessado em: 18/01/2022

[24] Disponível em: <https://www.who.int/news/item/23-12-2021-achieving-70-covid-19-immunization-coverage-by-mid-2022> Acessado em 17/01/2022

[25] Disponível em: <https://g1.globo.com/sp/sao-paulo/noticia/2022/01/19/numero-de-criancas-e-adolescentes-internadas-em-uti-no-estado-de-sp-sobe-61percent-nos-ultimos-dois-meses.ghtml>

<https://g1.globo.com/jornal-nacional/noticia/2022/01/10/eua-registram-o-maior-numero-diario-de-criancas-e-adolescentes-hospitalizados-com-covid.ghtml>

<https://www.eurosurveillance.org/content/children--schools-and-covid-19> Acessado em 19/1/2022

[26] Disponível em: <https://www.unicef.org/immunization>. Acessado em 17/01/2022.

[27] Disponível em: <https://www.acc.org/Latest-in-Cardiology/Articles/2021/11/02/14/41/Ten-Things-to-Know-About-MIS-C> Acessado em 18/01/2022.

[28] Disponível em: <https://www.mayoclinic.org/diseases-conditions/mis-c-in-kids-covid-19/symptoms-causes/syc-20502550>. Acessado em 18/01/2022.

[29] Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34033342/> Acessado em 18/01/2022



Documento assinado eletronicamente por **Meiruze Sousa Freitas, Diretora**, em 20/01/2022, às 12:29, 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](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 **1746802** e o código CRC **DD6E86D4**.