

**Ofício nº 2418880228, do Processo 25351.821027/2021-12 , Expediente 1486289/22-3 -
GERÊNCIA-GERAL DE MEDICAMENTOS E PRODUTOS BIOLÓGICOS/ANVISA
Brasília, 14/04/2022**

Ao(Ao(À) Senhor(a)

DIMAS TADEU COVAS
INSTITUTO BUTANTAN

AVENIDA VITAL BRASIL, Nº 1500 BUTANTÃ
CEP 05503900. SÃO PAULO/SP

Assunto: **Exigências**

1. Quanto à avaliação em andamento da solicitação de ampliação de uso emergencial da vacina Coronavac em população pediátrica de 3 a 5 anos informamos o seguinte.

2. Com relação à análise sobre o benefício do uso da vacina Coronavac em população pediátrica de 3 a 5 anos, as evidências apresentadas até o momento mostram que a vacina Coronavac não será capaz de impedir a disseminação da infecção pelo vírus SarsCov-2 em crianças vacinadas e que existem preocupações importantes quanto à duração de proteção contra a COVID-19 grave que poderá conferida pela vacina no cenário de predominância da variante Omicron. Apesar de, inicialmente não ser obrigatória a apresentação de dados que comprovem a duração de proteção por muitos meses após a vacinação para uma aprovação de uso emergencial, é esperado que os dados sobre a proteção da vacina cubram avaliação de pelo menos 2 meses após a vacinação, considerando o cenário de predominância da variante de preocupação do vírus SarsCov-2, Omicron, e dos dados já existentes sobre a resposta da vacina Coronavac em relação à essa variante.

3. Não foram apresentados dados que indiquem que a proteção estimada, baseada em dados preliminares de efetividade, da vacina Coronavac em crianças de 3 a 5 anos, de 64,6% contra casos de hospitalização por Covid-19 e de 69% contra admissão em UTI se mantenha por mais de 1 mês após o esquema de vacinação com duas doses em crianças de 3 a 5 anos. É importante ressaltar que a baixa proteção inicial, de apenas 38,2%, demonstrada contra as formas gerais de Covid-19 é indicativa de que a vacina não fornecerá proteção contra a infecção e/ou disseminação da infecção pelo vírus SarsCov-2 em crianças vacinadas com a vacina Coronavac em um cenário de predominância da variante Omicron. As preocupações se somam ao baixo desempenho quanto à resposta imune induzida pela vacina Coronavac com demonstração de títulos muito baixos ou ausentes quanto aos anticorpos neutralizantes contra a variante Omicron. Os dados apresentados referentes à resposta imune celular induzida pela vacina Coronavac mostram resultados apenas parcialmente positivos até o momento, não demonstrando resposta imune celular positiva para grande parte dos indivíduos testados, e quando a resposta positiva é demonstrada, não é positiva para todos os parâmetros avaliados. Além disso, dados recentemente disponibilizados de um estudo de efetividade da vacina Coronavac no Brasil corroboram as preocupações com relação à provável

duração muito curta da proteção contra a COVID-19 grave em crianças de 3 a 5 anos, mesmo considerando uma autorização de uso emergencial, conforme a descrito em seguida.

4. Os dados recém disponibilizados de um estudo em pré print (1), conduzido no Brasil, que avaliou a efetividade de vacinas Covid-19 mostram que após a dose de reforço com a vacina CoronaVac em adultos que tinham sido previamente vacinados com duas doses da vacina, a proteção contra casos gerais foi de apenas 4%, e a proteção contra casos graves inicialmente foi 71,3%. Porém, a proteção contra casos graves após a dose de reforço cai significativamente e de forma muito rápida, alcançando apenas 14,8% de proteção contra casos graves após apenas 3 meses da administração da dose de reforço. Existem algumas evidências de que os resultados de imunogenicidade, quanto à anticorpos neutralizantes em adultos com 3 doses de CoronaVac, podem ser comparáveis aos demonstrados em população pediátrica que receberam duas doses da vacina.

5. Ainda deve ser considerado que não existem estudos clínicos em andamento com avaliação de doses de reforço da vacina CoronaVac em crianças após um intervalo de 1 a 3 meses após a vacinação primária com esquema de duas doses. Sendo assim, não serão disponibilizados dados, incluindo dados essenciais sobre a segurança em uma população frágil como a população pediátrica, que deem suporte para decisão de uma dose de reforço em tempo hábil, caso seja demonstrada redução importante da proteção conferida pela vacina de 2 a 3 meses após a vacinação.

6. Ressaltamos que no momento da aprovação da vacina Comirnaty para uso em população pediátrica pela Anvisa já estavam em andamento estudos conduzidos e/ou acompanhados pelo desenvolvedor, que permitem a avaliação contínua da efetividade e da segurança da vacina Comirnaty em população pediátrica. Além disso, após as evidências iniciais de resposta mais baixa da vacina contra a variante Omicron o desenvolvedor iniciou imediatamente, ainda em dezembro de 2021, estudos clínicos para avaliação da segurança e de resposta frente à variante Omicron da dose de reforço da vacina Comirnaty em população pediátrica. Assim, é importante que sejam considerados esses fatos nas argumentações apresentadas pelo Instituto Butantan à Anvisa, referentes às comparações com a outra vacina Covid aprovada para uso pediátrico no Brasil, quanto às estratégias para avaliação de duração de proteção, respostas esperadas quanto à variante Omicron e avaliação de doses de reforço para oferecer o melhor benefício para a população pediátrica.

7. Assim, deve ser considerado para a conclusão sobre o benefício da vacina CoronaVac para imunização de crianças de 3 a 5 anos qual seria o impacto de uma provável proteção de apenas um mês, ou pouco mais de um mês contra as formas graves da Covid-19.

8. Considerando as incertezas existentes e as importantes preocupações decorrentes dessas incertezas, solicitamos que sejam fornecidas as seguintes informações e dados adicionais, e que sejam apresentados para análise da Anvisa os protocolos e cronogramas de realização para as seguintes avaliações clínicas:

8.I. Informar se serão enviados dados adicionais de acompanhamento da efetividade da vacina Coronavac em população pediátrica de 6 a 17 e de 3 a 5 anos do estudo conduzido no Chile, com dados de pelo menos algumas semanas a mais de avaliação em relação ao que já foi apresentado para a Anvisa (até 5 semanas).

8.II. Apresentar dados que demonstrem qual é a proteção conferida pela vacina Coronavac em população pediátrica após no mínimo 2 meses, idealmente após 3 meses, da vacinação completa com o esquema primário de 2 doses, em cenário de predominância da variante Omicron.

8.III. Apresentar o protocolo de estudo de efetividade da vacina CoronaVac em população pediátrica no Brasil que inclua a avaliação da duração de proteção conferida pela vacina em população pediátrica.

8.IV. Apresentar o protocolo de estudo clínico para avaliação de imunogenicidade e segurança da terceira dose ou dose de reforço da vacina Coronavac em população pediátrica (todas as faixas etárias).

9. Além dos dados acima, também são esperados que sejam apresentados os seguintes resultados de estudos.

9.I. Avaliação dos dados integrados de segurança apresentados como suporte para esta solicitação de ampliação de uso, em um formato de um relatório único com a visão geral de segurança da vacina Coronavac para crianças de 3 a 5 anos. Este relatório integrado de segurança deve incluir a descrição e discussão de todos os dados dos diferentes estudos apresentados, com descrição dos resultados e as conclusões sobre a comparação de perfil de segurança para crianças de 3 a 5 com crianças de 6 a 11 e de 11 a 17 anos. Na avaliação devem ser descritas, de uma forma integrada e tabulada, as reações adversas que tiveram diferenças em sua frequência, tipo e gravidade, para os diferentes subgrupos de faixa etária da população pediátrica.

9.II. Apresentar relatório clínico com os dados atualizados do estudo clínico de fase III (PRO-nCOV-3002-1), conduzido na China para avaliação comparativa de imunogenicidade em crianças e adultos.

9.III. Apresentar relatório clínico com os dados atualizados de eficácia, segurança e imunogenicidade, do estudo multicêntrico de Fase III, conduzido no África do Sul, Chile, Malásia

e Filipinas, 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.

Referência:

1. Croda et al (preprint). Effectiveness of an Inactivated Covid-19 Vaccine with Homologous and Heterologous Boosters against the Omicron (B.1.1.529) Variant. Disponível em doi:

<https://doi.org/10.1101/2022.03.30.22273193>

Atenciosamente

GERÊNCIA-GERAL DE MEDICAMENTOS E PRODUTOS BIOLÓGICOS