

VOTO Nº 117/2022/SEI/DIRE2/ANVISA

Processo nº 25351.905522/2021-83
Expediente nº 1026492/22-0

Processo Datavisa nº: 25351.821027/2021-12

Manifestação 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.

Áreas responsáveis: Gerência-Geral de Produtos Biológicos, Radiofármacos, Sangue, Tecidos, Células, Órgãos e Produtos de Terapias Avançadas - GGBIO e Gerência de Farmacovigilância - GFARM

Relator: Meiruze Sousa Freitas

I - RELATÓRIO

Atualmente, a vacina CoronaVac está aprovada no Brasil para uso emergencial em crianças acima de 6 anos, adolescentes e adultos e, na presente petição, o Instituto Butantan solicita a ampliação de uso da vacina para imunização da 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 nº 5299, de 21/12/2020 (produtos estéreis: suspensões parenterais de pequeno volume com preparação asséptica) e da Resolução - RE nº 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 a partir de anos de idade é a mesma já aprovada para outra faixa pediátrica, adolescentes e adultos.

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 submetida pelo Instituto Butantan, a fim de responder ao termo de compromisso, bem como à avaliação do terceiro pedido de ampliação de uso da vacina CoronaVac para população pediátrica, protocolado no dia 11 de março de 2022.

Na nova solicitação o Instituto Butantan protocolou a ampliação de uso para imunização da população pediátrica a partir de 3 anos com a apresentação de dados de estudos de fase I/II, IIb, dados interinos de fase III, Estudo de efetividade conduzido pelo Ministério da Saúde do Chile e Relatório da vigilância epidemiológica da China.

Essa avaliação da ampliação de uso da vacina CoronaVac está embasado na Resolução RDC 688 de 13 de maio de 2022, que dispõe sobre os procedimentos e requisitos para a manutenção das autorizações já concedidas e para os novos pedidos de autorização temporária de uso emergencial (AUE), em caráter experimental, de medicamentos e vacinas contra a COVID-19 para o enfrentamento da pandemia de SARS-CoV-2, e no Guia 42/2020, que trata dos requisitos mínimos para submissão de solicitação de autorização temporária de uso emergencial, em caráter experimental, de vacinas COVID-19.

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 e reuniões técnicas com o Instituto Butantan, com os representantes das Sociedades Médicas convidadas (Pediatria, Imunização, Infectologia, Pneumologia, Imunologia e Saúde Coletiva), bem como reuniões com representante do Ministério da Saúde do Chile e pesquisadores responsáveis pela condução de estudo de efetividade (Fase IV), conduzido no Chile.

Adicionalmente a Segunda Diretoria fez reuniões com pesquisadores do Brasil, solicitou informações adicionais à Organização Mundial da Saúde e avaliou os dados mais recentes publicados na literatura científica.

Para este pleito, ora em análise, foram solicitadas manifestações da Gerência de Produtos Biológicos – GPBIO, da Gerência-Geral de Produtos Biológicos, Radiofármacos, Sangue, Tecidos, Células, Órgãos e Produtos de Terapias Avançadas - GGBIO e da Gerência de Farmacovigilância - GFARM.

Apenas para fins de registro, destaco que em 08/07/2022 o Instituto Butantan peticionou na Anvisa o pedido de registro da vacina CoronaVac. A solicitação foi apresentada à Anvisa no âmbito da Resolução da Diretoria Colegiada (RDC) n° 415/2020, que contém critérios e procedimentos extraordinários para pedidos de registro medicamentos e produtos biológicos em virtude do novo coronavírus [\[1\]](#).

II - DA ANÁLISE DAS ÁREAS TÉCNICAS

II.1 - Gerência de Produtos Biológicos - GPBIO

A Gerência de Produtos Biológicos emitiu o Parecer Técnico (SEI nº 1945164) e o DESPACHO Nº 108/2022/SEI/GPBIO/GGBIO/DIRE2/ANVISA (SEI nº 1941676), informou que, para dar suporte à avaliação sobre a eficácia e segurança da vacina CoronaVac na população pediátrica, foram analisados os seguintes estudos submetidos pelo Instituto Butantan:

1. **Ensaio clínico de fase IIb, randomizado, duplo-cego, controlado por placebo, para avaliar a segurança da vacina COVID-19 inativada em população saudável de 3 a 17 anos.** Data do Relatório Interino: 21 de setembro de 2021. Código do estudo: PRO-nCOV-2001. Trata-se de estudo clínico em andamento patrocinado pela Sinovac Research and Development Co., Ltd., de fase IIb prospectivo, duplo cego, randomizado e controlado por placebo, cujo principal objetivo foi a avaliação de segurança (incidência de reações adversas) da vacina CoronaVac em população de 3 a 17 anos.
2. **Estudo clínico de fase III, aberto, para avaliação comparativa (não inferioridade) de imunogenicidade, avaliando Anticorpos Neutralizantes Séricos da Vacina COVID-19 em crianças e adultos.** Data do Relatório Interino: 9 de março de 2022. Código do estudo: PRO-nCOV-3002-1, também patrocinado pela Sinovac Research and Development Co., Ltd. Trata-se de um estudo clínico conduzido na China com o objetivo de avaliar comparativamente a imunogenicidade da vacina COVID-19 inativada em crianças saudáveis de 3 a 11 anos na China quando comparados em relação à imunogenicidade induzida pela vacina em adultos saudáveis de 18 a 26 anos no ensaio clínico de fase III no Brasil.
3. **Estudo de Fase III, um ensaio clínico multicêntrico, randomizado, duplo-cego, controlado por placebo, de imunobridging 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. Relatórios interinos com datas de elaboração de 7 de fevereiro e 24 de março de 2022. Trata-se de estudo de fase III, conduzido na África do Sul, Chile, Malásia e Filipinas que tem como objetivos avaliar a segurança, eficácia e imunogenicidade (imunobridging) da vacina CoronaVac em crianças e adolescentes com idade entre 6 meses e 17 anos.
4. **Atualizações do estudo fase I/II “Ensaio Clínico fase I/II, randomizado, duplo cego, controlado por placebo, para avaliar segurança e imunogenicidade da vacina de COVID-19 (Células Vero), inativada em crianças e adolescentes saudáveis de 3 a 17 anos”.** Trata-se da descrição de resultados atualizados de imunogenicidade com a variante Ômicron em foco. O estudo está em andamento com última atualização de dados em abril de 2022.

5. **Estudo de efetividade das vacinas contra SARS-CoV-2 em uma coorte populacional de crianças e adolescentes conduzido no Chile.** Foram apresentados inicialmente dados referentes ao período de avaliação de efetividade: 6 de dezembro de 2021 a 11 de maio de 2022. Foram apresentados resultados parciais da avaliação em crianças de 3 a 5 anos de idade e dados de efetividade atualizados referentes à avaliação de crianças de 6 a 11 anos.
6. **Relatório de farmacovigilância com descrição de notificações passivas de eventos adversos recebidas pelo sistema de monitoramento de Evento 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 eventos adversos do centro de controle e prevenção de doenças da China, com esquema vacinal adotado idêntico ao de adultos (duas doses administradas com intervalo de 14 a 28 dias).
7. **Artigo científico: Safety, tolerability, and immunogenicity of an inactivated SARS-CoV-2 vaccine (CoronaVac) in healthy children and adolescents: a double-blind, randomised, controlled, phase 1/2 clinical trial. (Segurança, tolerabilidade e imunogenicidade de uma vacina inativada contra SARS-CoV-2 (CoronaVac) em crianças e adolescentes saudáveis: um ensaio clínico de fase 1/2 duplo-cego, randomizado, controlado).** Artigo científico publicado na revista Lancet, referente a um estudo clínico combinado de Fase I e Fase II conduzido na China (PRO-nCOV-1003). Esse estudo clínico foi randomizado, duplo-cego, controlado por placebo para avaliação da segurança, tolerância e imunogenicidade preliminar da vacina inativada CoronaVac em diferentes dosagens em crianças saudáveis com idade entre 3 e 17 anos.
8. **Artigo científico: Safety and Immunogenicity of an inactivated SARS-COV-VACCINE (CORONAVAC) in inadvertently vaccinated health children. (Segurança e Imunogenicidade de uma vacina inativada contra SARS-COV (CORONAVAC) em crianças saudáveis inadvertidamente vacinadas)** Revista do Instituto de Medicina Tropical do Estado de São Paulo. Trata-se de relato de caso referente à administração incorreta da vacina CoronaVac em 27 crianças de 7 meses a 5 anos de idade.
9. **Artigo científico em preprint: An inactivated SARS-CoV-2 vaccine is safe and induces humoral and cellular immunity against virus variants in healthy children and adolescents in Chile. (Uma vacina inativada contra SARS-CoV-2 é segura e induz imunidade humoral e celular contra variantes do vírus em crianças e adolescentes saudáveis no Chile.)**

Neste momento, registro que a avaliação da Gerência de Produtos Biológicos (GPBIO) considerou os dados apresentados pelo Instituto Butantan listados acima, dentre os dados avaliados, a Gerência não considerou terem sido apresentadas evidências suficientes para suportar uma recomendação de aprovação da ampliação de uso da vacina CoronaVac para crianças entre 3 a 5 anos de idade.

II.2 - Gerência-Geral de Produtos Biológicos, Radiofármacos, Sangue, Tecidos, Células, Órgãos e Produtos de Terapias Avançadas - GGBIO

A GGBIO emitiu o DESPACHO Nº 35/2022/SEI/GGBIO/DIRE2/ANVISA (SEI nº 1962110), contendo as considerações sobre a segurança e eficácia na análise dos dados apresentados pelo Instituto Butantan bem como os subsídios complementares tais como: pareceres das sociedades médicas, estudos clínicos e científicos publicados, evidências de vida real e a totalidade das evidências obtidas até o momento a respeito do uso da vacina CoronaVac em crianças com idade inferior a 6 anos.

Ainda que o estudo de efetividade tenha limitações, a GGBIO concluiu que: *“Um total de 490.694 crianças chilenas de 3 a 5 anos foram incluídas nesse estudo observacional prospectivo, financiado pelo Ministério da Saúde do Chile. Desse total de crianças, 194.427 completaram o esquema vacinal da CoronaVac® até 26 de fevereiro de 2022. Os dados foram coletados de um banco de dados público vinculado ao Fondo Nacional de Salud (FONASA) do país. Os resultados iniciais desse estudo foram avaliados durante um período de predominância da variante Ômicron no Chile. Considerações da Gerência-Geral: De todos os dados relatados, a estimativa de efetividade que apresenta significância estatística foi aquela contra casos de COVID-19 associados à hospitalização. Os resultados mostraram um valor de 55,86% (IC de 95% - 38,48 a 68,33). Apenas 2 mortes foram observadas durante o acompanhamento e ambas ocorreram no grupo não vacinado.”*

O Gerente-Geral também considerou o fato de que se trata de uma vacina já utilizada na população brasileira acima de 6 anos, e sugeriu que haja acompanhamento periódico do desempenho da CoronaVac®, não só como definido nos Planos de Farmacovigilância e Minimização de Riscos avaliados e aprovados pela GFARM, mas também com o firmamento de compromissos de condução de estudos regulatórios complementares e apresentação dos resultados dos estudos que ainda estão em andamento.

Considerando a totalidade dos dados avaliados, o contexto epidemiológico e a ausência de alternativas de proteção para as crianças, a GGBIO aponta que a vacina CoronaVac apresenta indicativos de benefício superior ao risco, com resultados sugestivos de eficácia, segurança e imunogenicidade satisfatórios.

II.3- Gerência de Farmacovigilância - GFARM

A Gerência de Farmacovigilância emitiu o Parecer Técnico (SEI nº 1944367) sobre o plano de gerenciamento de risco da vacina adsorvida COVID-19 inativada CoronaVac, apontando que, de acordo com as diretrizes regulatórias vigentes, as medidas adotadas para o gerenciamento de risco da vacina são compatíveis com o perfil de segurança da vacina CoronaVac.

II.4 - Termo de Compromisso

Em 1º de julho de 2022, foi enviado o Ofício 147/2022/SEI/DIRE2/ANVISA ao Instituto Butantan solicitando informações sobre os compromissos assumidos na Autorização de Uso Emergencial.

O ofício foi respondido no mesmo dia, indicando os números de expedientes e datas às quais as informações relacionadas ao termo de compromisso foram submetidas à Anvisa.

O mérito das informações citadas na resposta está sendo avaliado pelas áreas técnicas GGBIO, GPBIO e GFARM.

II.5 - OMS

Em 05 de julho de 2022, a Assessoria de Assuntos Internacionais da Anvisa enviou solicitação à Organização Mundial da Saúde (OMS), requerendo o compartilhamento de informações sobre os dados avaliados pela OMS que sustentaram a aprovação da vacina CoronaVac para imunização de adultos, conforme decisão ocorrida em 01/06/2021 e 30/09/2021 [2].

A OMS respondeu em 11/07/2022, nos termos do Acordo Mútuo de Confidencialidade e Compromisso, relatando quais informações técnicas e estudos deram subsídio à decisão tomada em relação à aprovação da vacina CoronaVac para imunização de adultos e mantém a recomendação de uso da vacina.

Nas informações enviadas pela OMS, além de compartilhar o relatório técnico que suportou a aprovação para uso emergencial da CoronaVac em 2021 e responder aos questionamentos apresentados pela Anvisa, registra que a avaliação da CoronaVac contou com a participação de especialista da Anvisa.

Segundo a OMS, o grande número de infecções por COVID-19 durante a onda Ômicron, inclusive em crianças, significou que a maioria dos países experimentou números de hospitalização de crianças e, infelizmente, algumas mortes) após a infecção por COVID-19. Há crianças com risco

umentado de desfechos graves do COVID-19, incluindo aquelas com obesidade, doença pulmonar crônica, cardiopatia congênita e doença neurológica, bem como aquelas com distúrbios do neurodesenvolvimento.

A OMS alega também que a vacinação protege contra a síndrome multissistêmica inflamatória pediátrica temporariamente associada ao SARS-CoV-2, uma síndrome potencialmente fatal que ocorre em aproximadamente 1 em 3.000 crianças após a infecção [3].

III - DA ANÁLISE TÉCNICA DA SEGUNDA DIRETORIA - DIRE2

Inicialmente, reitero a contextualização e avaliação apresentada em 20 de janeiro de 2022, por meio do VOTO Nº 10/2022/SEI/DIRE2/ANVISA que tratou da aprovação da ampliação de uso da CoronaVac para imunização de crianças e adolescentes de 6 a 17 anos contra a Covid -19.

Novamente lembro que a COVID-19 se apresentou como uma crise universal e, para algumas crianças, o impacto será para toda a vida. Apesar de as crianças não serem o rosto da pandemia, elas podem estar entre as maiores vítimas. Sabemos que todas as crianças nos diversos países estão sendo afetadas, mas os efeitos nocivos serão maiores entre as crianças mais vulneráveis, tanto as mais vulneráveis economicamente, quanto as com a saúde mais debilitada, somando-se a isso as restrições impostas a elas.

Conforme publicado em junho de 2022 pela UNICEF, das mais de 17.200 mortes relatadas em menores de 20 anos, 53% ocorreram entre adolescentes de 10 a 19 anos e 47% entre crianças de 0 a 9 anos. No painel de dados da UNICEF, também constam que os dados globais da COVID-19 sobre o número de casos e mortes entre crianças e adolescentes são limitados, o que torna difícil entender as muitas maneiras pelas quais crianças e jovens estão sendo afetados pela pandemia [4].

Nesse contexto, observa-se que os ganhos na sobrevivência infantil dependem da prestação contínua de serviços essenciais de saúde, da manutenção e acesso às intervenções que salvam vidas, evitando que crianças venham a morrer de condições tratáveis ou evitáveis.

Nesta esteira, sem nos afastar das evidências científicas, da proteção à saúde, esta Agência adotou diversas regulamentações extraordinárias, de forma a contribuir no enfrentamento das adversidades resultantes da COVID-19, atendendo a legítimas e 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 674 mil vidas [5].

Certamente, cada medida excepcional e extraordinária adotada pela Agência veio em resposta à missão precípua da Anvisa, que é proteger a saúde da população. Todavia, esses momentos desafiadores também nos oferecem oportunidades para inovar e buscar o justo controle sanitário, permitindo assim o direito ao acesso às vacinas.

O momento é de expectativa para que sejam disponibilizadas vacinas COVID-19 para crianças menores. A expectativa entre os brasileiros cresce ao ver um país como os Estados Unidos já ter aprovado vacinas de mRNA para crianças com 6 meses ou mais. Entretanto, até o momento, não temos protocolados aqui na Agência pedidos semelhantes para autorizar a aplicação dessas vacinas em crianças de 6 meses a 4 anos.

Temos experimentado um surto de novas infecções atribuíveis à variante Ômicron e suas subvariantes, que provaram ser mais transmissíveis do que as variantes anteriores do SARS-CoV-2. Esta maior transmissibilidade levou a maiores taxas de infecção. Enquanto isso, é irreal acreditar que as crianças não sejam suscetíveis à infecção pelo SARS-CoV-2 ou mesmo ao agravamento da COVID-19. De acordo com dados do CDC (*Centers for Disease Control and Prevention – EUA*), só nos Estados Unidos, o número total de casos registrados de COVID-19 entre crianças de 4 anos ou menos ultrapassou 2,5 milhões desde o início da pandemia em março de 2020. Adicionalmente, é importante destacar que o óbito por COVID-19 está entre as principais causas de morte nesta mesma faixa etária e é a principal causa de morte entre crianças pequenas por uma doença infecciosa [6].

Ao comparar a COVID-19 com outras doenças evitáveis mediante vacinação para as quais as vacinas estão disponíveis, a taxa de morte na faixa etária de 6 meses a 4 anos ultrapassa a taxa de morte antes da disponibilidade da vacina. Isso inclui hepatite A, meningite meningocócica, catapora, rubéola e rotavírus.

Como é esperado, os gestores de saúde pública se pautam pelas evidências da eficácia da vacina em crianças para equilibrar os custos e os benefícios de se realizar campanhas de vacinação. Infelizmente, até o momento, as evidências ainda são limitadas, em decorrência das novas variantes do vírus. Embora alguns países também estejam vacinando crianças, muitos ainda não autorizaram vacinas COVID-19 para crianças menores de 5 anos.

As pesquisas recentes sugerem que as várias plataformas das vacinas contra a COVID-19 fornecem proteção limitada contra infecções e doenças sintomáticas causadas pela variante Ômicron, porém, ainda assim, se mantêm eficazes contra formas graves da doença.

Não há como antecipar como crianças menores de 5 anos serão afetados pela COVID-19, em especial, as mais vulneráveis socioeconomicamente e aquelas com condições médicas subjacentes ou que têm um sistema imunológico enfraquecido. Incluem-se nessa lista aquelas que têm condições neurológicas subjacentes ou doenças como obesidade, diabetes, asma grave e doenças respiratórias superiores. Essas crianças têm maior probabilidade de evoluir para as formas mais graves da COVID-19.

Devemos considerar que crianças que contraem Covid-19 podem desenvolver complicações graves, como síndrome inflamatória multissistêmica em crianças (MIS-C), uma condição em que diferentes partes do corpo ficam inflamadas, incluindo o coração, pulmões, rins, cérebro, pele, olhos ou órgãos gastrointestinais.

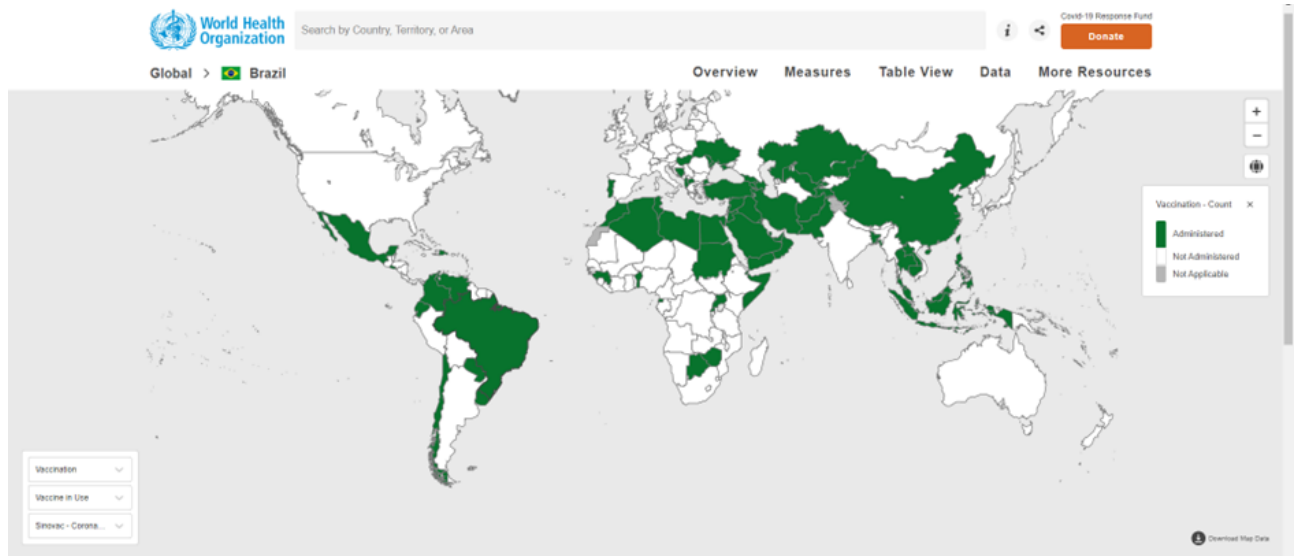
De acordo com o Centro de Controle e Prevenção de Doenças (CDC/EUA), após contrair a COVID-19, crianças também podem experimentar uma ampla gama de novos problemas de saúde recorrentes ou contínuos, os quais incluem complicações de saúde física e mental que podem ocorrer de quatro semanas ou mais após a infecção inicial. Essas complicações podem aparecer após a COVID-19 [7].

Todos sabemos que existem benefícios e riscos associados a todos os produtos e procedimentos médicos. Todavia, dadas as complicações de saúde aqui relatadas e as incertezas associadas às novas variantes do SARS-CoV-2, os estudos indicam que a CoronaVac confere certa proteção contra doenças graves e morte.

Os eventos adversos da vacina são conhecidos e, a princípio, as vacinas inativadas têm um perfil de segurança bastante satisfatório. Por outro lado, há desconhecimento sobre o fator e duração da proteção, bem como a proteção contra a Covid longa. Adicionalmente, os estudos de efetividade apontam que há indícios que a vacina não confere proteção expressiva contra a transmissão da doença, especialmente contra as novas variantes.

Ainda assim, vacinar crianças de 3 a 5 anos contra a COVID-19 pode ajudar a evitar que elas fiquem gravemente doentes, se contraírem o novo coronavírus. A vacinação de crianças também pode ajudar as famílias, proporcionando maior confiança aos pais cujos filhos frequentam creches, escolas e outras atividades. Assim, mesmo considerando as limitações e incertezas relatadas pela área técnica, permitir que os gestores de saúde façam a avaliação do real custo-efetividade de se usar a CoronaVac, bem como o direito dos pais que desejam vacinar seus filhos, passa pelo escopo dessa avaliação.

Destaco que a vacina CoronaVac está aprovada em 56 países e pela Organização Mundial da Saúde, tendo sido amplamente utilizada no mundo com mais de 1 bilhão de doses aplicadas. Ela demonstrou ter sido 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 ainda em janeiro de 2021 favoreceu a redução das hospitalizações e óbitos da população vacinada.



Fonte: Organização Mundial da Saúde, países onde a vacina CoronaVac está sendo utilizada [8].

III.1 - 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 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), Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia (SBPT) e Associação Brasileira de Saúde Coletiva (ABRASCO), as quais emitiram pareceres técnicos a respeito do tema.

Importante relatar que os dados em avaliação dos estudos aportados no processo desta vacina para crianças não devem ser considerados de forma isolada, em especial, quando há estudos de vida real. Devem ser ponderadas as limitações éticas da condução de estudos clínicos duplo cego randomizado em crianças menores. Também, deve haver uma expectativa razoável de que o conhecimento resultante do estudo clínico contribuirá para a saúde da população pediátrica.

Conforme as Diretrizes ICH E11(R1) que fornece um resumo de questões críticas no desenvolvimento de medicamentos pediátricos e abordagens para o estudo seguro, eficiente e ético de medicamentos na população pediátrica, a idade por si só pode não servir como um determinante categórico adequado para definir subgrupos de desenvolvimento em estudos pediátricos. O desenvolvimento fisiológico e maturidade dos órgãos, fisiopatologia e história da doença ou condição, opções de tratamento disponíveis e a farmacologia do produto experimental são fatores a serem considerados na determinação dos subgrupos em estudos pediátricos. Sempre que possível, é importante considerar a extrapolação pediátrica como uma abordagem para fornecer evidências em apoio ao uso eficaz e seguro de medicamentos na população pediátrica.

A orientação de consentimento informado para Ensaios Clínicos Pediátricos com Medicamentos na Europa, o termo “criança(s)” é usado nestas recomendações para significar menores de acordo com o Trials Regulation (CTR), em contraste com a diretriz ICH E11 que se refere a crianças como indivíduos de 2 a 11 anos. Nessa diretriz para o consentimento, a faixa etária em anos para estudos clínicos é considerada de 0<2, 2<6, 6<10 e 10<18. Assim, cito essas duas referências para ilustrar que avaliação de um estudo clínico para crianças engloba fatores diferenciados, e que as crianças de 3-5 anos estão no mesmo grupo já avaliado da CoronaVac de 6 anos, aprovada pela Anvisa em 20 de janeiro de 2022 [9].

III.2 - 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 outros 56 países[10], incluindo três dos seis mais populosos do mundo - Brasil, China e Turquia - que são países importantes para o controle global da doença. No total, a CoronaVac foi utilizada em mais de 110 países, sendo uma das vacinas mais aplicadas em todo o mundo.

Segundo atualização em 15 de março de 2022, referente às recomendações da OMS, os dados revistos da vacina COVID-19 apoiam a conclusão de que os benefícios da vacina CoronaVac superam os riscos conhecidos ou considerados possíveis. Assim, até o momento, aquele organismo multilateral mantém a autorização de uso da vacina CoronaVac para maiores de 18 anos.

A princípio, há no mundo cinco vacinas contra a COVID-19 autorizadas para uso em menores de 5 anos, em pelo menos 9 países (incluindo Hong Kong). São as vacinas inativadas de 2 doses, na Índia (Covaxin) e na China – Sinopharm e Sinovac (CoronaVac), e a SOBERANA (vacina de subunidade proteica de 3 doses), aprovada em Cuba para menores de 5 anos. Nos Estados Unidos houve a aprovação pela FDA dos pedidos da Moderna e da Pfizer para uso a partir dos 6 meses de idade, da vacina com a tecnologia mRNA.

Para crianças de 3 anos ou mais, 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)^[11], Hong Kong (3 a 17 anos)^[12], Indonésia (6 a 17 anos)^[13], Chile (3 a 17 anos)^[14], Equador (5 a 11 anos)^[15], Camboja (5 a 17 anos)^[16] e Colômbia (6 a 17 anos).

III.2.1 - Dos Estudos e Avaliações conduzidos no 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.

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 [17].

Em março de 2022, o ISP publicou o **Quarto** 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 26 de fevereiro de 2022 foram aplicadas 6.946.593 doses de vacinas contra a COVID-19 em menores de 18 anos, das quais 4.874.599 foram doses da vacina CoronaVac, o que representa 70,17% de todas as doses administradas no Chile, e que essa vacina apresenta a menor taxa de reações adversas [18].

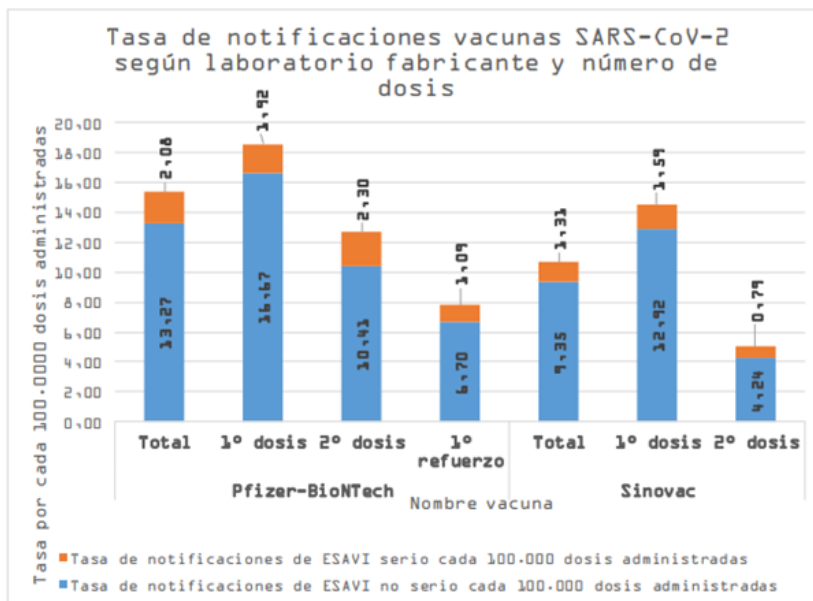


Figura 1. Tasa de notificaciones por 100.000 dosis administradas, según laboratorio fabricante y número de dosis administrada, periodo 01 marzo de 2021 a 26 febrero de 2022, menores de 18 años.

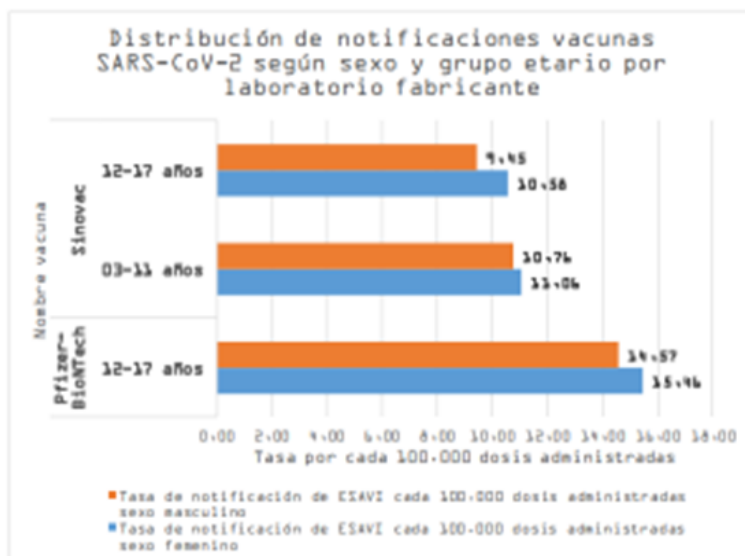


Figura 2. Distribución de notificaciones vacunas SARS-CoV-2 según sexo y grupo etario, por laboratorio fabricante, periodo 01 marzo de 2021 a 26 febrero de 2022, menores de 18 años.

Quanto à vacina CoronaVac, consta neste documento que a faixa etária com mais notificação de reações adversas está compreendida entre 3 a 11 anos. Também, consta que as reações mais frequentes não são consideradas como sérias, tais como dor de cabeça, febre, náuseas, mal-estar e reações no local da injeção.

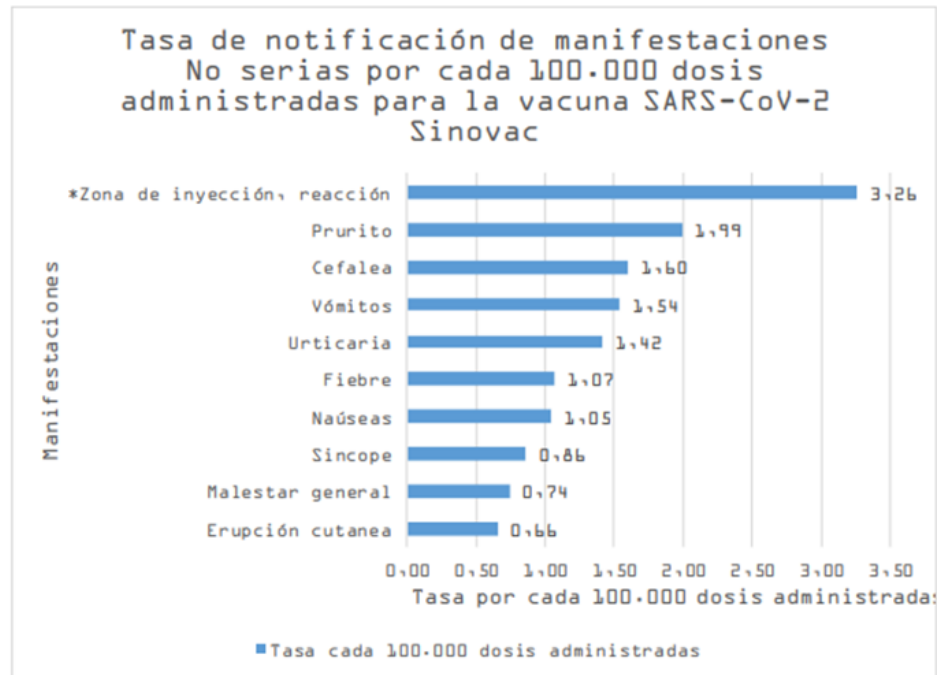


Figura 8. Tasa de notificación de manifestaciones clínicas no serias más frecuentemente reportadas para la vacuna SARS-CoV-2 Sinovac, periodo 01 marzo de 2021 a 26 febrero de 2022, menores de 18 años

*zona de inyección reacción considera: zona de inyección, dolor; zona de inyección, eritema; zona de inyección, hinchazón.

Quanto aos eventos sérios reportados, estes se mantêm em taxas muito baixas, convulsões em 0,29 para cada 100.000 doses, reação anafilática com uma taxa de 0,27 para cada 100.000 doses administradas e a síndrome de Guillain-Barré e tromboembolismo em 0,06 para cada 100.000 doses administradas [19].

Ainda, quanto à segurança da vacina CoronaVac em crianças acima de 3 anos de idade, foi publicado um artigo na revista The Lancet, que avaliou a segurança, tolerabilidade e imunogenicidade da vacina CoronaVac, em crianças e adolescentes de 3 a 17 anos. Esse foi um estudo controlado de fase I/II, conduzido na China. Em apertada síntese o estudo demonstrou a segurança da vacina nessa população e a indução de resposta imune humoral por meio dos títulos de anticorpos neutralizantes [20].

III.2.2 - Quanto ao acompanhamento da efetividade da vacina CoronaVac em crianças de 3 a 5 anos

Quanto à efetividade da CoronaVac, em crianças de 3 a 5 anos, objeto desta avaliação, foi realizado estudo pelos pesquisadores chilenos, cujos dados foram publicados, ainda em fase de pré-print, na plataforma Research Square [21] e na revista Nature [22].

Nesse estudo, foram incluídas em torno de 490 mil crianças na faixa etária de 3 a 5 anos, com esquema de vacinação de duas doses da vacina CoronaVac no Chile. Foi realizado entre 6 de dezembro de 2021 e 26 de fevereiro de 2022, destacadamente durante o surto da variante Ômicron do SARS-CoV-2 no Chile. **A eficácia estimada da vacina foi de 38,2% contra a COVID-19, 64,6% contra hospitalização por COVID-19 e 69,0% na prevenção de admissão em UTI.** A eficácia contra a infecção por SARS-CoV-2 foi considerada modesta, entretanto a proteção contra doenças graves foi considerável, conforme dados da tabela abaixo:

Eficácia da vacina CoronaVac Covid-19 na prevenção de desfechos Covid-19 entre crianças de 3 a 5 anos de idade na coorte do estudo de acordo com o status de imunização, de 6 de dezembro de 2021 a 26 de fevereiro de 2022*

Status de imunização	Pessoa-dia	Casos		Eficácia da vacina (IC 95%)	
		Não.	Taxa de incidência	Ponderado, padrão	Ponderado, estratificado
			1000 pessoas-dias	ajustamento †	análise †
Covid-19					
Não vacinado	29.404.535	7.555	0,2569	-	-
CoronaVac (3-5 anos.)	18.499.492	4.562	0,2466	37,9	38,2
(≥ 14 dias após 2 doses)				(36,1; 39,6)	(36,5; 39,9)
Hospitalização					
Não vacinado	29.579.595	62	0,0021	-	-
CoronaVac (3-5 anos.)	18.990.209	23	0,0012	65,2	64,6
(≥ 14 dias após 2 doses)				(50,4; 75,6)	(49,6; 75,2)
Admissão na UTI					
Não vacinado	29.580.825	9	0,0003	-	-
CoronaVac (3-5 anos.)	18.993.888	3	0,0002	68,8	69,0
(≥ 14 dias após 2 doses)				(18,0; 88,1)	(18,6; 88,2)

A eficácia da vacina observada no estudo atual é significativamente menor do que a observada no estudo anterior, que avaliou a efetividade da CoronaVac em crianças de 6 a 16 anos durante o surto da variante Delta.

Essa diferença na eficácia da vacina pode ser devido à capacidade de evasão imune da variante Ômicron em comparação com a variante Delta. Entretanto, também é considerado que a idade das crianças pode afetar a eficácia da vacina.

Esse estudo de efetividade fornece dados do mundo real a respeito da eficácia da vacina de vírus inativado CoronaVac em crianças de 3 a 5 anos que receberam o esquema primário de vacinação de duas doses. A vacina mostrou uma eficácia modesta na prevenção da infecção por SARS-CoV-2, entretanto uma eficácia considerável contra a COVID-19 grave.

O estudo atual foi realizado durante o surto de Ômicron no Chile, e trouxe subsídios complementares aos dados gerados nos ensaios clínicos controlados.

III.3 - 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 novamente 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 não temos nenhuma vacina, nem medicamentos autorizados no Brasil para crianças de 3 a 4 anos. Estamos tratando da mesma

vacina já avaliada pela Anvisa, OMS e outros 56 países [23], que possui estudos clínicos Fase I, II e III e estudos de efetividade (Fase IV) com crianças de 3 anos ou mais, adolescente e adultos, com mais de 1 bilhão de doses aplicadas em todo o mundo, mantendo a relação benefício *versus* risco, inclusive reafirmada pela farmacovigilância da Anvisa e do Chile.

Para ampliar o uso para o público-alvo (crianças de 3 a 5 anos), foram apresentados estudos clínicos Fase I/II, Fase II, dados interinos de estudos de Fase III e dados de estudo de vida real (Efetividade) com a aplicação da vacina em crianças de 3 a 5 anos e 6 a 11 anos, no Chile, um país que tem demonstrado competência no monitoramento das vacinas. Ademais, contamos com os resultados do estudo Vigivac-FIOCRUZ, realizado no Brasil, que também apontam para a efetividade da vacina CoronaVac na prevenção de casos graves da COVID-19, em crianças a partir de 6 anos.

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 [24], pondero que a atual situação de alta circulação viral e as demandas de saúde pública impõem a todos nós a necessidade de proceder uma avaliação mais ampla, sempre amparada nos dados disponíveis e na avaliação de benefícios *versus* riscos, ancorada nos requisitos dispostos na Resolução RDC 688 de 13 de maio de 2022 e no Guia 42 de 2020.

III.4 - Dados de Vida Real

Importante lembrar que a evidência do mundo real é o desfecho clínico sobre o uso e os benefícios ou riscos potenciais de um produto médico. Há real interesse em alavancar a evidência do mundo real para apoiar a tomada de decisões regulatórias para a eficácia do produto.

Por mais importantes que sejam os ensaios clínicos tradicionais para estabelecer a segurança e a eficácia das vacinas, eles podem ser complementados com as evidências do mundo real. À medida que um número crescente de países adere às campanhas de vacinação e promove coletas de dados de hospitais, registros de vacinas, certidões de óbito e outras fontes, pode-se obter imagem mais clara do grau de proteção das vacinas COVID-19. No momento, sabe-se que as vacinas continuam a proteger contra as doenças graves e mortes, bem como evitam o estrangulamento dos sistemas de saúde.

Neste contexto, os dados e evidências do mundo real desempenham um papel extremamente relevante nas decisões que envolvem aspectos de saúde, o tema foi debatido no workshop convocado sob a égide da Coalizão Internacional de Autoridades Reguladoras de Medicamentos (ICMRA), em 10 de maio de 2021. Os participantes discutiram a importância da colaboração global e que as evidências do mundo real geradas por estudos observacionais são fundamentais para entender os benefícios e riscos dos medicamentos quando usados na prática clínica para prevenção e tratamento da COVID-19.

Novamente, em 20 de maio de 2022, em workshop da ICMRA, os Reguladores de medicamentos de todo o mundo também compartilharam suas experiências na realização de estudos observacionais baseados em dados do mundo real no contexto da COVID-19 e discutiram as principais lições aprendidas durante a emergência de saúde pública. Houve um amplo consenso de que a rápida geração de evidências como resultado de interações ativas entre reguladores, pesquisadores e academia é crucial para a tomada de decisões regulatórias, em caso de uma nova pandemia ou outras crises de saúde pública [25].

Em 30 de junho de 2022, reguladores do mundo também discutiram evidências emergentes para apoiar a adaptação das vacinas contra a COVID-19 à medida que o vírus SARS-CoV-2 continua a evoluir. Esse workshop do ICMRA se concentrou na identificação de princípios-chave para apoiar a adaptação das vacinas COVID-19 para melhor corresponder às variantes de preocupação da Ômicron e garantir o alinhamento regulatório global [26].

Os membros da ICMRA e a OMS declaram que as vacinas COVID-19 autorizadas continuam a oferecer proteção contra doenças graves, hospitalização e morte, e incentivaram seu uso, quando disponível, tanto como séries primárias, quanto como doses de reforço.

Os reguladores globais também reconheceram que a evolução contínua do SARS-CoV-2 reduz a proteção oferecida pelas vacinas aprovadas contra infecções e doenças leves.

Embora as subvariantes Ômicron BA.4 e BA.5 pareçam estar dominando em muitas partes do mundo, a experiência mostrou que novas variantes podem surgir rapidamente e substituir as que circulam atualmente após ondas de curta duração [27].

A OMS ainda não recomenda a mudança para uma vacina específica para imunizar pessoas que ainda não foram vacinadas, pois ainda não há dados para apoiar se essa imunidade será robusta ou suficiente. Cada vez mais as conclusões apontam para o caminho que as vacinas originais não são mais tão eficazes para proteger as pessoas de serem infectadas com a variante Ômicron e suas subvariantes. Entretanto, as vacinas continuam a fornecer boa proteção contra as formas graves da COVID-19.

III.5 - Eficácia *versus* efetividade

Para essa avaliação de ampliação de uso da vacina CoronaVac para o público infantil de 3 a 5 anos, o rigor do ponto de vista regulatório foi mantido, porém também buscamos outros estudos científicos e as evidências de vida real disponíveis, para subsidiar e orientar a tomada de decisão.

Para a vacina CoronaVac, que já está em uso no Brasil há um ano e 5 meses, dispomos de dados de vida real que confirmam a segurança e indicam a efetividade da vacina.

Em 14 de abril de 2022, foi publicada uma revisão sistemática e metanálise sobre a segurança, imunogenicidade e eficácia das vacinas COVID-19 em adolescentes, crianças e bebês. Para a referida revisão foram selecionados seis ensaios clínicos randomizados, que incluíram participantes na faixa etária de 3 a 17 anos e contendo três tipos de vacinas COVID-19. No geral, as vacinas inativadas demonstraram um perfil de segurança mais satisfatório em comparação com vacinas de mRNA e vacinas de vetor de adenovírus, tanto após a dose inicial quanto após a dose reforço. Para todas as vacinas, o risco de reações adversas é maior após a primeira e a segunda dose. O esquema de duas doses é superior ao esquema de dose única para imunogenicidade e eficácia. Após a vacinação de reforço, tanto os anticorpos neutralizantes quanto os anticorpos de ligação atingem níveis ideais, porém o sistema imune de resposta celular não pareceu ser mais reforçado. Além disso, em comparação com crianças mais novas, crianças mais velhas e adolescentes apresentaram risco significativamente aumentado de reações adversas após a vacinação, com mRNA ou vacinas inativadas, acompanhadas por uma resposta imune mais forte. Em conclusão, essa metanálise sugere que, de acordo com as evidências disponíveis, o perfil de segurança, imunogenicidade e eficácia das vacinas COVID-19 são aceitáveis em pessoas de 3 a 17 anos [28].

III.6 - Dos Estudos conduzidos no Brasil

Quanto aos dados de vida real produzidos no Brasil, a Fundação Oswaldo Cruz (FIOCRUZ) vem conduzindo diferentes estudos de efetividade das vacinas utilizadas no País.

A equipe da Fiocruz já realizou mais de 10 (dez) reuniões com a Anvisa para a apresentação dos resultados da efetividade da campanha de vacinação, por meio dos resultados do projeto Vigivac e também dos resultados do monitoramento imunogênico da CoronaVac, o estudo Immunita.

Faço um destaque à parte, para a equipe de pesquisadores que estudam e analisam a efetividade das vacinas contra COVID-19 no Brasil, que é composta por um grupo de pesquisadores de renome da ciência brasileira, aos quais rendo os meus agradecimentos e homenagens.

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.6.1 - Dos resultados do estudo Vigivac-Fiocruz

Importante informar que no compromisso institucional do monitoramento das vacinas, a Segunda Diretoria juntamente com a Quarta e Quinta Diretorias realizaram reuniões com o pesquisador que lidera o estudo da plataforma Vigivac- Fiocruz, o Dr. Manoel Barral.

Em 09/12/2021, foi publicado o boletim com a situação da efetividade das Vacinas no Brasil, o qual destaco:

“No primeiro trimestre de 2021, a CoronaVac foi a principal vacina utilizada, e tinha intervalo de doses mais curto. O pico de aplicações de primeira dose foi em março, com 11 milhões de doses, e de segunda dose em abril, com 10 milhões de doses (Fig. 2A). Mais de 40 milhões de indivíduos receberam a primeira dose da vacina CoronaVac (Fig. 2B). Foi a vacina mais utilizada entre os mais idosos e profissionais prioritários, como os de saúde e segurança, que já estavam em sua maioria com imunização completa em maio deste ano. Houve assim mais tempo de seguimento e maior oportunidade para documentar perda de efetividade ao longo do tempo. Deve-se considerar que esse público priorizado é composto de pessoas que são mais expostas ao risco de contágio (profissionais de saúde) ou mais vulneráveis (idosos). A análise de efetividade para a população adulta entre 18 e 59 anos evidenciou uma alta proteção em todas as faixas etárias estudadas (Figura 2C). No entanto, a CoronaVac apresentou uma maior variação e uma proteção levemente menor contra infecção em relação às outras vacinas. Para os desfechos de óbito e hospitalizações a proteção variou entre 89-95% e 85-91%, respectivamente. Para os eventos de infecção essa proteção oscilou entre 66-72% [29].

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, visto que esse grupo foi o primeiro a receber a vacina no Brasil, e pela maior vulnerabilidade do grupo que recebeu o imunizante, já que a CoronaVac foi a mais utilizada entre idosos e grupos de profissionais prioritários, como os 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[30].

Aqui, contextualizo que a efetividade da CoronaVac demonstrada neste estudo tem relação direta com a sua capacidade de ativar a resposta imunológica dos vacinados, ainda que o nível de anticorpos neutralizantes decaia com o decorrer do tempo.

III.6.1.1 - Resultados apresentados na reunião de 15/06/2022

Na reunião, foram apresentados os tópicos da avaliação da vacinação contra a COVID-19 no Brasil, incluindo a vacinação de adolescentes e crianças. Foram apresentados os dados preliminares e não publicados coletados até 28 de março de 2022, especialmente, para crianças de 5- 11 anos com a cobertura da vacinação com as vacinas Cominarty (Pfizer) e CoronaVac (IB), no período da prevalência da variante Ômicron. A apresentação realizada para a 2ª, 4ª e 5ª Diretorias constam nos autos do processo SEI. O período avaliado para a CoronaVac foi de 18/01 a 23/03/2022 e constam 221.889 registros e, apesar das limitações do tempo e viés do estudo, foi observado que não houve casos graves da COVID-19 nas crianças que tomaram 2 doses da CoronaVac.

O pesquisador também apontou que:

- As vacinas atuais já não protegem contra a infecção pela variante dominante e não contribuem para a imunidade comunitária;
- As vacinas atuais oferecem proteção contra as formas graves;
- A proteção efetiva só é obtida com a vacinação completa e dose de reforço; como temos grande parte da população brasileira sem a 2ª dose e sem reforço, muitos dos incluídos nos 85% de vacinados não estão protegidos;
- Necessário alterar a ênfase do número de vacinados para número de pessoas com a vacinação completa e em dia;
- Promover o 2º Reforço dos grupos já vulneráveis e monitorar a proteção dos demais grupos;
- A suspensão da testagem intensiva limitará a continuação dos estudos de efetividade da vacina.

Temos na edição 3 do Boletim Vigivac - “EFETIVIDADE DAS VACINAS CONTRA COVID-19 EM CRIANÇAS E ADOLESCENTES”, de 12 de julho de 2022, presente nos autos do processo SEI, o informe referente à situação até maio de 2022:

CoronaVac- Efetividade em crianças de 6 a 11 anos

“Para entender melhor o comportamento das vacinas nessa população realizamos o estudo da efetividade em crianças de 6-11 anos. Analisamos as crianças que receberam CoronaVac durante o período Ômicron. Não avaliamos a efetividade vacinal nos indivíduos vacinados com BNT162b2 (Pfizer) devido ao pequeno número de vacinados com este produto. A CoronaVac apresentou uma proteção de 39,8% para infecções sintomáticas, e 58,8% para casos graves de COVID-19, que incluem hospitalizações ou óbitos, após 14 dias da segunda dose.

Os nossos dados são similares ao observado no Chile, que vacinou crianças de 3 a 5 anos com CoronaVac. Nos EUA e Itália, a efetividade da BNT162b2 em crianças 5 a 11 anos foi discretamente menor do que observamos no Brasil. De forma geral, os dados sugerem que a proteção para casos severos em crianças é menor em relação à população de outras faixas etárias.

A baixa cobertura vacinal expõe muitas crianças à infecção pelo SARS-CoV-2, e ao risco de desenvolver formas graves e à Síndrome Inflamatória Multissistêmica Pediátrica, além do risco do desenvolvimento de Covid-longa. Ademais, pode prejudicar seriamente as atividades curriculares.” [31]

Essa publicação também relata que a elevada transmissão viral favorece o desenvolvimento de variantes de preocupação por escaparem da resposta imune humoral. Assim, consideram que uma outra medida efetiva pode ser a ampliação da vacinação para crianças abaixo de 5 anos, como já ocorre em alguns países da América Latina, mas não devem ser descartadas medidas como o uso de máscaras e a limitação de aglomeração em ambientes fechados. As vacinas contra COVID-19 continuam sendo a forma mais efetiva para proteger a população contra formas graves da doença.

Destaco a fala do pesquisador Dr. Manoel Barral sobre alta proteção contra casos graves (hospitalização/óbito) por COVID-19 em adolescentes e a baixa cobertura vacinal das crianças, o que também prejudica a avaliação da efetividade vacinal neste grupo etário e da necessidade de manter o monitoramento, avaliar a proteção da vacina em criança com maior tempo de acompanhamento, bem como a necessidade de manutenção da testagem.

III.6.2 - Estudo Immunita- Fiocruz

Este é outro estudo de monitoramento realizado com recursos públicos, patrocinado pela Fiocruz, em especial conduzido pela liderança do Instituto René Rachou/Fiocruz Minas, com a participação da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, Universidade Federal de Minas Gerais, Hospital da Baleia (Fundação Benjamim Guimarães), COPPE (Universidade Federal do Rio de Janeiro) e Faculdade de Medicina de São José do Rio Preto. Este grupo conduz o estudo transversal, observacional de imunogenicidade, efetividade e segurança 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. Mais uma vez, destaco que mesmo com as limitações regulatórias desse tipo de estudo de coorte, os dados não podem ser desconsiderados como estratégia de monitoramento da efetividade da vacina [32].

Em 01/07/2022, considerando a colaboração da Fundação Oswaldo Cruz no assessoramento técnico a esta Agência, especialmente no que se refere ao monitoramento das vacinas COVID-19 aplicadas no Brasil, que tem permitido a tomada de decisão a partir de contribuição intersetorial baseada em dados científicos e epidemiológicos, a Segunda Diretoria enviou ofício à Fiocruz, solicitando atualização dos dados obtidos até o momento do Estudo Immunita, que vem sendo conduzido pela Fiocruz. Lembro que a condução de estudo de acompanhamento da resposta imunogênica da efetividade da CoronaVac faz parte da determinação estabelecida pela DICOL quando da aprovação da vacina para crianças de 6 anos ou mais e para adolescente até 17 anos.

Em 11/07/2022, recebemos do grupo de pesquisadores o relatório preliminar com dados parciais obtidos no monitoramento de crianças e adolescentes (6-17 anos) vacinados em protocolo primário de duas doses da vacina CoronaVac (Sinovac/Instituto Butantan). Este documento traz informações e conclusões que vão ao encontro do apresentado nesta reunião da DICOL, pela pesquisadora Dra. Rafaela Fortini.

O estudo acompanha crianças e adolescentes de 6 a 17 anos de idade, vacinados com a CoronaVac, com dados de um mês após a segunda dose, cujo relatório com dados parciais do estudo Immunita, contendo as etapas de análises concluídas até o dia 10 de julho de 2022, encontra-se anexo aos autos do processo, documento SEI nº 1963381.

Pelos dados disponíveis até o momento, a vacina demonstrou induzir de forma significativa a produção de anticorpos IgG anti-S e anticorpos IgG anti-N, anticorpos neutralizantes contra linhagem ancestral do SARS-CoV-2 (Wuhan) e variante Alfa. Demonstrou ainda a estimulação de resposta celular com liberação de mediadores pró-inflamatórios e regulatórios. Conforme consta no relatório, a resposta humoral e celular induzidas pela vacina CoronaVac são mais expressivas em crianças e adolescentes do que em adultos e idosos, visto que crianças e adolescentes apresentam maior taxa de soropositividade em todos os parâmetros avaliados, maior título de anticorpos totais e neutralizantes e, ainda, maior liberação de mediadores celulares em crianças de 6 a 17 anos após vacinação em duas doses.

Lembro ainda, que está em curso o projeto da Fiocruz para monitorar a imunogenicidade, efetividade e reatogenicidade das vacinas contra a COVID-19 também em crianças e adolescente até 17 anos. Deste modo, caso hoje seja aprovada a ampliação de uso da vacina CoronaVac para imunização de crianças de 3 a 5 anos, **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 ou outra variante emergente do SARS-CoV-2.

No portal do Instituto Butantan consta o registro da parceria do IB e Fiocruz para avaliar a resposta imune de crianças e adolescentes vacinados com CoronaVac, referente a um estudo que estaria sendo conduzido em Serrana (SP) e Belo Horizonte (MG) e que voluntários serão acompanhados durante um ano.

“...Para complementar o estudo, a Fiocruz também irá investigar a imunidade celular induzida pela vacina – ou seja, a resposta de linfócitos T, que ajudam a eliminar células infectadas. “A resposta imune gerada por uma vacina é sempre ampla e complexa, e envolve tanto a resposta de anticorpos quanto a celular. Ambas possuem perfis diferentes, mas se complementam. Por exemplo: enquanto é natural que haja uma queda de anticorpos ao longo do tempo, a resposta das células se torna mais robusta à medida que o tempo passa”, explica Dra. Rafaella [33].”

III.6.3 - Curumim—Projeto de Pesquisa- “Eficácia, segurança e imunogenicidade da vacina inativada (CoronaVac) contra a COVID-19 em crianças e adolescentes”

O projeto de pesquisa denominado Curumim envolve pesquisadores da Secretaria Estadual de Saúde do Espírito Santo, Hospital Universitário da Universidade Federal do Espírito Santo, Do Instituto René Rachou/Fiocruz e a Santa Casa de São Paulo [34].

Em 30/06/2022, a Segunda Diretoria juntamente com os representantes da Quarta e Quinta Diretorias, reuniu com os pesquisadores para apresentação dos resultados preliminares do mencionado estudo que vem sendo realizado no Espírito Santo com crianças de 3 a 17 anos, vacinadas com esquema de 2 doses com a vacina CoronaVac (Instituto Butantan), com intervalo de 28 dias. Segundo a apresentação realizada e também presente nos autos, destaco os achados preliminares e que foram apresentados:

- Estudo, um grupo pareado por idade, denominado VACC (N=320): crianças e adolescentes que receberam CoronaVac;
- Não ocorreu nenhum efeito adverso moderado ou grave em 90 dias de seguimento;
- 2 casos COVID-19, < 5 anos (CoronaVac) 2 casos COVID-19 CoronaVac braço randomizado. Nenhum óbito e nenhuma internação; e
- CoronaVac foi imunogênica (IgG) e segura em crianças menores de 5 anos.

Os pesquisadores também apresentaram as próximas etapas do estudo, as quais são:

- Análise detalhada por evento adverso (até jul/2022);
- Análise de PRNT e imunidade celular (até dez/2022);
- Seguimento e Análise de efetividade (até set/2022) e
- Duração da imunidade (até março/2023).

Em 30/06/2022, com o intuito de contribuir com a discussão e desfecho da avaliação da vacina CoronaVac para imunização de crianças de 3 a 5 anos no Brasil, esta Segunda Diretoria enviou ofício aos pesquisadores solicitando mais esclarecimentos e informações quanto ao estudo apresentado na reunião.

Os dados contendo resultados parciais apresentados do estudo foram enviados para a Anvisa na forma de apresentação, a qual foi anexada aos autos no processo, documento SEI nº 1951231.

III.6.4 - Em 08 de julho de 2022, a Fiocruz publicou em seu portal: **“Estudo reafirma importância da vacina contra COVID-19 para crianças e adolescentes”**. Nesta notícia consta que o artigo *Mortalidade por COVID-19 no Brasil em distintos grupos etários: diferenciais entre taxas extremas de 2021 e 2022* foi aceito para publicação na revista Cadernos de Saúde Pública da Escola Nacional de Saúde Pública (Ensp/ Fiocruz) [35].

Conforme consta no portal da Fundação, o estudo é referente a uma pesquisa realizada em conjunto pelo Instituto Leônidas & Maria Deane (ILMD/Fiocruz Amazônia), a Universidade do Estado do Amazonas (UEA) e Universidade Federal de Pelotas (UFPel), que apontou redução significativa (40%) do número de óbitos por COVID-19 entre adolescentes de 12-17 anos, vacinados ainda em 2021, durante o período mais crítico da pandemia em 2022 e substancial aumento em menores de 12 anos, principalmente nos menores de 5 anos [36].

III.7 - Destaque de outros estudos da literatura científica

Importante considerar que a eficácia da vacina contra a COVID-19 também tem sido associada a marcadores de resposta imunológica conhecidos como correlatos de proteção (COP), mais comumente conhecido como os títulos de anticorpos neutralizantes.

No entanto, a defesa do hospedeiro contra a infecção viral envolve muitos constituintes do sistema imune que atuam sinergicamente e dinamicamente, em vez de meramente refletidos pela neutralização de anticorpos. Assim, estudos sobre desfechos de imunogenicidade que incluam os outros componentes são necessários e de extrema importância para o melhor entendimento da imunidade contra o SARS-CoV-2.

Não obstante, também é importante mencionar que há especialistas discutindo que para prevenir a progressão para doença grave, as células T também desempenham um papel importante na orquestração de um espectro focado de respostas imune. Isso fica evidente em estudos que mostram que humanos com erros inatos de imunidade que afetam as células T sofrem de infecções virais mais graves e fatais, incluindo a COVID-19. Estudos recentes sugerem um papel de células T de reação cruzada pré-existentes, assim a caracterização de todos esses constituintes humorais e celulares contra proteínas S e não-spike coletivamente, além de títulos de anticorpos neutralizantes sozinhos, são essenciais para nossa compreensão sobre as respostas das vacinas.

Alcançar uma compreensão abrangente das respostas imunes humorais e celulares induzidas por vacinas é importante, contudo esses estudos são raros na faixa etária mais jovem.

Como já dito, os anticorpos neutralizantes foram estabelecidos como um correlato confiável de proteção em vários estudos, e não desconsideramos a sua importância. Embora o correlato de proteção ainda não tenha sido confirmado contra a COVID-19 grave, as células T CD8+ provavelmente são uma defesa fundamental contra a progressão da doença, alinhado ao pensamento de pesquisadores de que o conceito da imunidade das células T pode ser importante para controlar infecções virais graves [37].

Diante da circulação e predominância das variantes da Ômicron é ainda mais relevante olhar os demais resultados. À medida que o coronavírus da síndrome respiratória aguda grave (SARS-CoV-2) transita para a endemidade, a prevenção da COVID-19 grave por meio da vacinação torna-se uma prioridade estratégica para reduzir a carga geral de doenças e a mortalidade e proteger os serviços de saúde.

III.7.1 - Publicação em 15 de janeiro de 2022 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 circulava 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®. 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 [38].

III.7.2 Publicação em 01 de maio de 2022 na revista *The Lancet*, sob o título: “Segurança e imunogenicidade da CoronaVac em pessoas vivendo com HIV: estudo de coorte prospectivo”. Aqui vale citar que os indivíduos infectados com esse vírus pode ter uma menor resposta às vacinas. Neste estudo de coorte prospectivo, adultos (com idade ≥18 anos) vivendo com HIV, acompanhados no ambulatório de HIV/AIDS da Universidade de São Paulo, foram incluídos no estudo. A elegibilidade para pessoas com HIV foi independente do uso de antirretrovirais, carga viral do HIV ou contagem de células CD4. Adultos sem imunossupressão conhecida, com histórico de vacinação CoronaVac, foram incluídos como grupo controle. A CoronaVac foi administrada por via intramuscular em um regime de duas doses, com 28 dias de intervalo. O estudo foi conduzido de 9 de fevereiro de 2021 a 4 de março de 2021, 776 participantes foram recrutados. Dos 511 participantes incluídos, 215 (42%) eram pessoas com HIV e 296 (58%) eram pessoas sem imunossupressão conhecida. Nenhuma reação adversa grave foi relatada durante o estudo. Apesar das limitações do estudo, entendo relevante citar que esses pacientes, em diferentes proporções e condições, tiveram a resposta imunogênica (título de IgG para SARS-CoV-2 e soroconversão, positividade do anticorpo neutralizante) induzida pela CoronaVac [39].

III.7.3 - Publicação em 31 de março de 2022, na revista *The Lancet*, um estudo de efetividade envolvendo a CoronaVac e as demais vacinas contra a COVID-19 utilizadas no Brasil. O estudo, realizado entre 24/02/2020 a 11/11/2021 usa um conjunto de dados nacionais de notificação, hospitalização e vacinação de COVID-19 no Brasil, é um estudo de caso-controle com teste negativo para avaliar a eficácia de quatro vacinas. Mesmo com as limitações deste tipo de estudo, a conclusão geral e as evidências apontam que as quatro vacinas fornecem proteção contra casos graves para indivíduos previamente infectados. Esses resultados apoiam a tese que a vacina CoronaVac em 2 doses é capaz de ativar a resposta imunológica dos vacinados, ainda que não saibamos por quanto tempo [40].

III.7.4 - Publicação em 28 de junho de 2022, na revista *Nature* sob o título “Imunogenicidade e reatogenicidade das vacinas SARS-CoV-2 BNT162b2 (Cominarty/Pfizer) e CoronaVac em adolescentes saudáveis”. O artigo apresenta uma análise interina de um estudo clínico registrado (NCT04800133) para estabelecer *immunobridging* com vários anticorpos e marcadores de imunidade celular e comparar a imunogenicidade e reatogenicidade de 2 doses da Cominarty (Pfizer) e CoronaVac em adolescentes saudáveis como objetivos primários. Este estudo avaliou os perfis de imunogenicidade das duas doses das vacinas contra COVID-19 em adolescentes. No geral, os dados demonstraram que a maioria das respostas de anticorpos e células T para 2 doses das vacinas, em crianças de 11 a 17 anos, não foram inferiores em comparação com adultos. Entre as vacinas, os níveis de anticorpos foram maiores para a vacina da Pfizer, já respostas de células T específicas de S após 2 doses foram semelhantes em adolescentes que receberam qualquer vacina, e células T específicas de N e M foram detectadas após CoronaVac, mas não após a Cominarty (Pfizer), devido à ausência desses antígenos na vacina Cominarty (Pfizer) [41].

III.7.5 - Revisão sistemática publicada no *Journal of Clinical Virology*, volume 153, trata da resposta imunológica, eficácia e segurança das vacinas contra a infecção por COVID-19 em crianças e adolescentes saudáveis e imunossuprimidos de 2 a 21 anos. Os dados foram coletados sobre várias vacinas, incluindo a CoronaVac (Sinovac). Foram selecionados 22 estudos para extração de dados. Dois ensaios clínicos em andamento com os resultados provisórios divulgados atenderam aos critérios a serem incluídos. Consequentemente, a extração de dados revelou os resultados da vacinação de um total de 50.848 crianças e adolescentes para a citada revisão sistemática. Em apertada síntese, a revisão sistemática considerou que os perfis de segurança são favoráveis para as vacinas empregadas em crianças e adolescentes e que vacinar crianças e adolescentes de 2 a 21 anos é benéfico para o enfrentamento da pandemia de COVID-19. Além disso, as avaliações de risco-benefício revelaram resultados favoráveis para vacinar crianças e adolescentes, especialmente aqueles com doenças de base e condições imunossuprimidas, para prevenir a infecção grave [42].

III.7.6 - Ômicron e as vacinas Covid-19

As vacinas são importantes na campanha pela cobertura vacinal mundial. Entretanto, frente à variante Ômicron estudos apontam que essas vacinas podem resultar em deficiência na atividade dos anticorpos neutralizantes que bloqueiam as infecções, porém essas informações não devem ser avaliadas de forma isolada, pois os dados de vida real indicam que as vacinas conferem proteção 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 mantém a aquisição e autorização concedida para a CoronaVac, sendo que esse imunobiológico ainda representa uma quantidade significativa entre as diferentes vacinas ofertadas pelo consórcio Covax Facility.

Mais uma vez, reitero o já dito na última reunião pública da DICOL em que tratamos da CoronaVac para crianças de 6 anos ou mais. Essa vacina ainda tem uma função valiosa na ativação imunológica de indivíduos não vacinados. Os níveis de anticorpos neutralizantes no sangue de cada pessoa podem permanecer baixos, e assim novamente cito o que 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 possuem a memória de infecções passadas e fortalecem as respostas imunológicas para uma futura infecção [43].

A Rede Genômica Fiocruz divulgou, em 07/07/2022, os novos dados a respeito das linhagens e variantes do vírus SARS-CoV-2 no Brasil. O informe também mostra uma mudança na dinâmica da pandemia no país, com um aumento detectado das linhagens BA.4 e BA.5 da variante Ômicron e uma ligeira queda na participação da BA.2. A disseminação das variantes BA.4 e BA.5 no cenário atual brasileiro segue o que está sendo visto na Europa e América do Norte e, em breve, a BA.4 e a BA.5 devem ser as variantes de preocupação (VOCs) dominantes no país [44].

Conforme o relatório referente ao período de 17/06/2022 a 30/06/2022, foram identificados 770 casos de infecção após a vacinação, dos quais 580 indivíduos se recuperaram bem, 96 se recuperaram após internação e 94 tiveram quadro clínico que progrediu para óbito. No relatório, também

consideram que as interações e óbitos podem ser resultantes de comorbidades e outras complicações nos indivíduos vacinados. Os casos de infecção dos vacinados foram associados às linhagens da Gama (9), Delta (230) e Ômicron BA1/BA1 (450); BA.2/BA.2 (74), BA.4 (1) e BA.5(6) [45].

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, os estudos científicos apontam 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"** [46].

Os testes *in vitro* tem a sua relevância de modo preditivo, porém devem ser avaliados em conjunto com outros dados, ou seja, não representam 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.

III.8 - 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 de 3 a 5 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 duas reuniões técnicas com a Anvisa. A primeira reunião realizada 04/04/2022 e a segunda reunião realizada em 08/06/2022, após o aporte de novos dados. Os membros da Anvisa e especialistas representantes das sociedades médicas debateram sobre as evidências existentes até o momento, após isso 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 enviadas após a segunda reunião de 08/06/2022 dessas sociedades médicas, conforme segue:

- Sociedade Brasileira de Imunologia (SBI):

A Sociedade Brasileira apresentou contextualização epidemiológica sobre os dados da COVID-19 em crianças, bem como relato sobre os dados submetidos pelo Instituto Butantan a respeito da vacina CoronaVac. Apontaram o cenário da COVID-19 em crianças, considerações para o monitoramento e também citaram as limitações dos dados, mas não se manifestaram contra o uso da vacina.

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

As sociedades supracitadas emitiram uma manifestação conjunta, com o entendimento de que, à luz dos conhecimentos ora vigentes, os benefícios da vacinação na população de crianças de 3 a 5 anos, com a vacina CoronaVac/Sinovac-Butantan (particularmente pela expectativa de redução do risco de hospitalizações), superam os eventuais riscos associados à vacinação no contexto atual da pandemia.

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

A ABRASCO encaminhou parecer, em 21/06/2022, manifestando-se favorável à aprovação da vacina CoronaVac para imunização das crianças de 3 a 5 anos, pelas seguintes razões:

"1. A CoronaVac é uma vacina de vírus inativado, tecnologia com elevado perfil de segurança na faixa etária de menores de cinco anos;

2- Os dados do estudo multicêntrico de fase 3, embora preliminares e não ser capaz de demonstrar significância estatística, sugerem evidências de eficácia da vacina CoronaVac em crianças, em um cenário de predominância da subvariante Ômicron BA.2, nos países onde o estudo está sendo conduzido;

3. Mesmo que os dados atualizados do estudo de efetividade conduzido no Chile (crianças de 3 a 5 anos e de 6 a 11 anos, até 11 de maio de 2022), referentes aos desfechos "hospitalização", e os desfechos não serem apenas resultantes da COVID-19, pois não há informações sobre a causa da hospitalização dessas crianças, podendo ter ocorrido por outras causas, os estudos terão dificuldade de captar desfechos graves pela doença, uma vez que o evento natural não é muito comum. Seria, portanto, prudente autorizar o uso emergencial e fazer acompanhamento populacional para melhor avaliar proteção contra mortes e eventos graves (UTI, intubação, Sind. inflamatória grave);

4. Com a demonstração repetida de que a proteção gerada pela vacina (independentemente do tipo de vacina) possui um tempo curto e a necessidade de possíveis doses adicionais, ajuda o fato da CoronaVac possuir produção nacional e, portanto, maior disponibilidade em possíveis surtos futuros."

III.9 - Da vacina para as crianças

Embora a COVID-19 pareça ser leve na grande maioria das crianças, vacinar aqueles que são elegíveis pode ter benefícios em reduzir o risco de doenças graves das próprias crianças.

Entre as 3,7 milhões de mortes por COVID-19 no mundo, 0,4% (mais de 13.400) ocorreram em crianças e adolescentes menores de 20 anos. Destes, 58% ocorreram em adolescentes de 10 a 19 anos e 42% entre crianças de 0 a 9 anos [47].

De acordo com o projeto Observa Infância, uma iniciativa de divulgação científica para levar ao conhecimento da sociedade dados e informações sobre a saúde de crianças de até 5 anos, 599 crianças nessa faixa etária faleceram pela COVID-19 em 2020. Em 2021, o número de vítimas infantis foi 840. Ao todo, 1.439 crianças de até 5 anos morreram por COVID-19 nos dois primeiros anos da pandemia no Brasil [48].

Dados preliminares divulgados pelo Boletim Epidemiológico do Ministério da Saúde indicam que "entre janeiro e 13 de junho de 2022, o Brasil registrou um total de 291 mortes por COVID-19 entre crianças menores de 5 anos" [49].

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 [50].

Embora a infecção pela variante Ômicron tenha demonstrado ser potencialmente menos perigosa quando comparada às cepas anteriores, o grande número de infecções durante o pico dessa variante nos meses de janeiro e fevereiro deste ano resultou também em danos à saúde e a óbitos, de acordo com os dados da Organização Mundial da Saúde (OMS), abaixo [51].

In Brazil, from 3 January 2020 to 5:50pm CEST, 12 July 2022, there have been 32 874 501 confirmed cases of COVID-19 with 673 554 deaths, reported to WHO. As of 24 June 2022, a total of 446 548 472 vaccine doses have been administered.

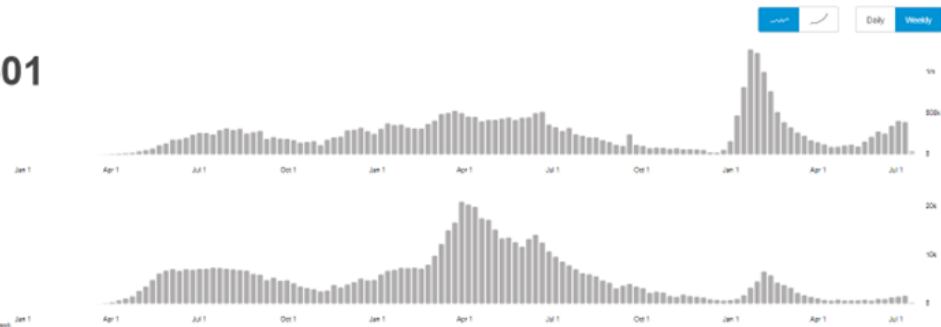
Brazil Situation

32 874 501
confirmed cases

673 554
deaths

Source: World Health Organization

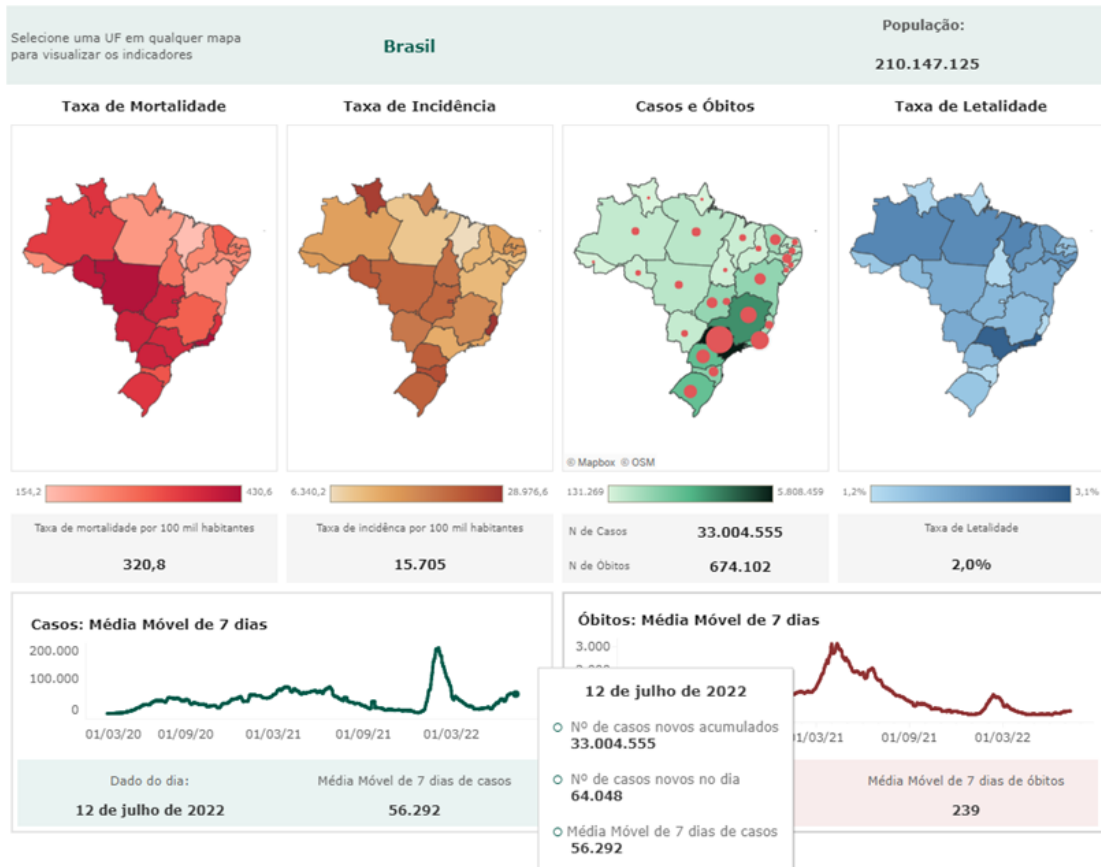
Data may be incomplete for the current day or week.



WHO Health Emergency Dashboard WHO (COVID-19) Homepage

De acordo com os dados do Conselho Nacional de Secretários de Saúde (CONASS), em 12 de julho de 2022, houve uma média móvel de 7 dias de 56.292 novos casos ao dia.

Análises geográficas e de média móvel



Fonte: CONASS [52]

Nesse momento, o número de óbitos apresentou aumento, porém não apresentou uma curva crescente na mesma proporção que o número de casos, tendo em 12/07/2022 uma média móvel de 239 óbitos ao dia no Brasil [53]. Esse dado indica a proteção que as vacinas contra a COVID-19 conferem à população, prevenindo o agravamento e os óbitos por COVID-19.

O grande desafio atual é proporcionarmos o benefício da imunização, incluindo as faixas etárias ainda não elegíveis, crianças abaixo de 5 anos de idade, para fins de proteção contra doenças graves e mortes causadas pelo SARS-CoV-2, também reduzindo a necessidade de hospitalização.

III.11 - Da conclusão

O procedimento de autorização de uso emergencial teve a sua vigência prorrogado por meio da RDC 688/2022, por esse procedimento é feita a avaliação da adequação das vacinas contra a COVID-19 para o uso durante a atual Pandemia de COVID-19, permitindo, mesmo em um cenário de incertezas, que sejam adotadas as estratégias da saúde pública necessárias para minimizar o mais rápido possível os impactos da pandemia.

Mensurar o efeito de uma vacina no curso da pandemia de SARS-CoV-2 é um ato complexo. No momento, a capacidade de uma vacina de proteger contra doenças graves e a mortalidade é o principal parâmetro de relevância para a avaliação da eficácia, pois as internações hospitalares e de cuidados intensivos representam uma grande carga para os sistemas de saúde.

A tecnologia de vírus inativado tem um longo histórico de segurança em vacinas comumente administradas em bebês contra poliomielite e gripe. Assim, apesar das limitações e incertezas quanto à eficácia da CoronaVac para evitar que as crianças desenvolvam a doença, é possível permitir que a CoronaVac seja considerada pelos gestores públicos de saúde, médicos e pais como uma estratégia para reduzir os danos da COVID-19.

Até o momento, não contamos com alternativa terapêutica voltada para o público pediátrico, aprovada e disponível no Brasil para prevenir ou tratar doença causada pelo novo Coronavírus. Lembro também que os medicamentos autorizados têm limitações de acesso e não estão autorizados para crianças abaixo de 12 anos.

Uma vacina que seja capaz de reduzir os riscos da doença nas crianças de 3-5 anos, em especial quanto ao desenvolvimento das formas graves, pode contribuir para reduzir os danos e do controle da doença.

Após a avaliação da Gerência-Geral de Produtos Biológicos - GGBIO e da Gerência de Farmacovigilância - GFARM e das apresentações dos pesquisadores (manifestadas também nesta reunião pública), assim como avaliação das Sociedades Médicas partícipes do processo, todas as evidências de vida real e dados de literatura científica publicados permitiram a esta relatoria concluir que, ressalvadas as incertezas ainda existentes e mesmo com os dados limitados sobre a eficácia, os benefícios conhecidos e potenciais da vacina CoronaVac indicam superar os riscos conhecidos e potenciais inerentes a essa vacina.

Dessa forma, acredito que devido ao histórico de uso extensivo da vacina CoronaVac em crianças de 3 a 17 anos na China e no Chile, em crianças e adolescentes de 6 a 17 anos no Brasil e entre outros países, sem que tenham surgido alertas de segurança, considero que os gestores de saúde, com base na análise da circulação viral e das necessidades de saúde pública, podem orientar a vacinação com a CoronaVac em crianças a partir dos 3 anos de idade, principalmente na população de maior risco e vulnerabilidade.

Essa vacina atende aos critérios necessários de qualidade e segurança para o uso em crianças. Ainda que a eficácia seja limitada, os dados indicam que o uso da CoronaVac pode ajudar na prevenção de agravamento e óbitos por COVID-19, para o uso emergencial na população pediátrica de 3 a 5 anos.

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.

No âmbito regulatório e de saúde pública, os resultados dos estudos de vida real de uma vacina contra SARS-CoV-2 devem continuar sob o olhar sanitário.

Assim, conforme sugestões da GPBIO e GGBIO, as quais acato, o Instituto Butantan deve:

- Apoiar e conduzir o estudo para avaliação de efetividade no Brasil, para avaliação da efetividade frente às variantes do vírus SARS-CoV-2 e da alteração da efetividade ao longo do tempo, por pelo menos 6 meses;

- Apresentar os resultados de estudos clínicos para avaliação de duração de proteção, de esquemas posológicos alternativos e dose de reforço da vacina CoronaVac em população pediátrica;

- Incluir a faixa etária de 03 a 05 anos no estudo de farmacovigilância ativa para monitoramento de eventos adversos para pacientes pediátricos, conforme solicitado pela GFARM em ofício nº 4344862223 de 27/06/2022.

Novamente, lembro 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.

Enfatizo 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.

Diante das adversidades, temos que ter cuidado para não ficarmos insensíveis aos riscos das crianças devido à COVID-19. Autorizar o uso da CoronaVac significa que os gestores de saúde, os profissionais de saúde e as famílias podem ter uma escolha que não tinham antes. Destaco que há necessidade de comunicar claramente ao público, as limitações de eficácia, juntamente com os benefícios e riscos da vacina. Ressalto que a decisão da aplicação e incorporação não é da Anvisa.

Reafirmo o nosso compromisso com a saúde e com os padrões científicos, garantindo que foram mantidos a integridade dos processos de avaliação e decisão. Após esse extenso voto, me atrevo a parafrasear Cora Coralina, ".....*Creio nos milagres da ciência e na descoberta de uma profilaxia...*"

Nesse sentido, guiada novamente pela ciência e pela totalidade das evidências, concluo que os benefícios conhecidos e potenciais da vacina Coronavac superam seus riscos para ampliar a aplicação da vacina em crianças com 3 anos ou mais.

IV - VOTO

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

A. AUTORIZAR que no contexto da circulação viral do SARS-CoV-2 o uso emergencial da vacina CoronaVac para fins de vacinação de crianças com 3 anos ou mais.

B. DETERMINAR que o Instituto Butantan apresente os dados complementares de efetividade no Brasil frente às novas variantes do SARS-CoV-2, avaliação da duração da proteção e acompanhamento na população pediátrica, conforme cronograma estabelecido pela GGBIO, nas condições do Termo de Compromisso solicitado por essa área técnica.

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

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

Referências:

[1] Disponível em: <https://www.in.gov.br/en/web/dou/-/resolucao-de-diretoria-colegiada-rdc-n-415-de-26-de-agosto-de-2020-274387454>. Acessado em 12/07/2020.

[2] Disponível em: https://extranet.who.int/pqweb/sites/default/files/documents/Status_COVID_VAX_07July2022.pdf. Acessado em 11/07/2022.

[3] Disponível em: <https://www.who.int/news/item/17-05-2022-statement-for-healthcare-professionals-how-COVID-19-vaccines-are-regulated-for-safety-and-effectiveness>. Acessado em 13/07/2022.

[4] Disponível em: <https://data.unicef.org/resources/COVID-19-confirmed-cases-and-deaths-dashboard/>. Acessado em 08/07/2022.

[5] Disponível em: [PAINEL CONASS | COVID-19](https://paineis.conass.org.br/COVID-19). Acessado em 13/07/2022.

[6] Disponível em: <https://covid.cdc.gov/covid-data-tracker/#demographics>. Acessado em 08/07/2022.

- [7] Disponível em: <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/vaccines/recommendations/children-teens.html>. Acessado em: 08/07/2022.
- [8] Disponível em: [Brazil: WHO Coronavirus Disease \(COVID-19\) Dashboard With Vaccination Data | WHO Coronavirus \(COVID-19\) Dashboard With Vaccination Data](https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/situation-reports). Acessado em 06/06/2022.
- [9] Disponível em: https://www.ema.europa.eu/en/documents/other/assent/informed-consent-guidance-paediatric-clinical-trials-medicinal-products-europe_en.pdf. Acessado em 13/07/2022.
- [10] Disponível em: <https://covid19.trackvaccines.org/vaccines/7/>. Acessado em: 07/06/2022
- [11] Disponível em: <http://www.sinovac.com/news/shownews.php?id=1273&lang=en> Acessado em 17/01/2022
- [12] 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
- [13] 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). Acessado em 18/01/2022. Disponível em: <https://corona.jakarta.go.id/en/artikel/catatan-penting-vaksinasi-COVID-19-untuk-anak-usia-12-17-tahun>. Acessado em 18/01/2022
- [14] Disponível em: <https://www.gob.cl/noticias/instituto-de-salud-publica-amplia-vacunacion-ninos-entre-tres-y-seis-anos/>. Acessado em 18/01/2022
- [15] Disponível em: <https://www.salud.gob.ec/10-preguntas-frecuentes-sobre-vacunacion-contr-a-COVID-19-ninos-ninas-adolescentes-ecuador/#:~:text=Los%20ni%C3%B1os%20entre%205%20y%20un%20lapso%20de%2028%20d%C3%ADas>. Acessado em 18/01/2022.
- [16] Disponível em: http://www.news.cn/english/asiapacific/2021-11/01/c_1310284083.htm. Acessado em 18/01/2022.
- [17] Disponível em: <https://www.ispch.cl/noticia/instituto-de-salud-publica-amplia-vacunacion-a-ninos-entre-tres-y-seis-anos/>. Acessado em 11/07/2022.
- [18] Disponível em: <https://vigilancia.ispch.gob.cl/app/esavi>. Acessado em 11/07/2022.
- [19] Disponível em: <https://vigilancia.ispch.gob.cl/app/esavi>. Acessado em 11/07/2022.
- [20] Disponível em: [https://www.thelancet.com/journals/laninf/article/PIIS1473-3099\(21\)00319-4/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/laninf/article/PIIS1473-3099(21)00319-4/fulltext). Acessado em 11/07/2022.
- [21] Disponível em: [Effectiveness of CoronaVac in children 3 to 5 years during the omicron SARS-CoV-2 outbreak | Research Square](https://www.researchsquare.com/publication/2022/06/07/effectiveness-of-coronavac-in-children-3-to-5-years-during-the-omicron-sars-cov-2-outbreak). Acessado em 07/06/2022.
- [22] Disponível em: [Effectiveness of CoronaVac in children 3 to 5 years during the SARS-CoV-2 Omicron outbreak in Chile | Nature Medicine](https://www.nature.com/articles/s41586-022-00079-6). Acessado em 07/06/2022.
- [23] Disponível em: [Sinovac: CoronaVac – COVID19 Vaccine Tracker \(trackvaccines.org\)](https://www.trackvaccines.org/). Acessado em 07/06/2022.
- [24] Disponível em: http://antigo.anvisa.gov.br/documents/10181/2718376/%281%29RDC_55_2010_COMP.pdf/41ebae78-5742-4060-9bec-6ccee9ce262. Acessado em 13/07/2022.
- [25] Disponível em: <https://www.icmra.info/drupal/COVID-19/20may2022>. Acessado em: 11/07/2022.
- [26] Disponível em: <https://www.icmra.info/drupal/en>. Acessado em 08/07/2022.
- [27] Disponível em: <https://www.ema.europa.eu/en/news/global-regulators-agree-key-principles-adapting-vaccines-tackle-virus-variants>. Acessado em 08/07/2022.
- [28] Disponível em: [Frontiers | Safety, Immunogenicity, and Efficacy of COVID-19 Vaccines in Adolescents, Children, and Infants: A Systematic Review and Meta-Analysis | Public Health \(frontiersin.org\)](https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fpubh.2022.891231/full). Acessado em 07/06/2022.
- [29] Disponível em: <https://vigivac.fiocruz.br/pdfs/Relatorio%20Efetividade9dez2021.pdf>. Acessado em 11/07/2022.
- [30] Disponível em: <https://vigivac.fiocruz.br/pdfs/Relatorio%20Efetividade9dez2021.pdf> Acessado em 13/07/2022.
- [31] Disponível em: <https://www.researchsquare.com/article/rs-1604882/v1>. Acessado em 13/07/2022.
- [32] Disponível em: [Pesquisa avalia resposta à vacina COVID-19 em crianças e jovens \(fiocruz.br\)](https://www.fiocruz.br/pesquisa-avalia-resposta-a-vacina-covid-19-em-criancas-e-jovens) Acessado em 07/06/2022.
- [33] Disponível em <https://butantan.gov.br/noticias/butantan-e-fiocruz-avaliam-resposta-imune-de-criancas-e-adolescentes-vacinados-com-coronavac>. Acessado em 11/07/2022.
- [34] Disponível em: <https://curumim.es.gov.br/cidadao/>. Acessado em 11/07/2022.
- [35] Disponível em: <https://agencia.fiocruz.br/estudo-reafirma-importancia-da-vacina-contr-a-COVID-19-para-criancas-e-adolescentes>. Acessado em: 11/07/2022.
- [36] Disponível em: <https://agencia.fiocruz.br/estudo-reafirma-importancia-da-vacina-contr-a-COVID-19-para-criancas-e-adolescentes>. Acessado em 11/07/2022.
- [37] Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32669297/>. Acessado em 11/07/2022.
- [38] Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35031076/#:~:text=Highlights%3A%20CoronaVac%20has%20shown,region%20of%20the%20Colombian%20Amazon>. Acessado em 13/07/2022.
- [39] Disponível em: [https://www.thelancet.com/journals/lanhiv/article/PIIS2352-3018\(22\)00033-9/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/lanhiv/article/PIIS2352-3018(22)00033-9/fulltext). Acessado em 13/07/2022.
- [40] Disponível em: [https://www.thelancet.com/journals/laninf/article/PIIS1473-3099\(22\)00140-2/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/laninf/article/PIIS1473-3099(22)00140-2/fulltext). Acessado em 11/07/2022.
- [41] Disponível em: <https://www.nature.com/articles/s41467-022-31485-z>. Acessado em: 11/07/2022.
- [42] Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1386653222001299>. Acessado em: 11/07/2022.
- [43] Disponível em: <https://www.nature.com/articles/d41586-022-00079-6> Acessado em 07/06/2022
- [44] Disponível em: <https://agencia.fiocruz.br/rede-genomica-fiocruz-atinge-marca-de-50-mil-genomas-depositados>. Acessado em 11/07/2022.
- [45] Disponível em: https://agencia.fiocruz.br/sites/agencia.fiocruz.br/files/u35/destaques_relatorio_20_-_rede_genomica_fiocruz_-_17_a_30_de_junho_de_2022_1.pdf. Acessado em: 11/07/2022.
- [46] Disponível em: <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2022.01.04.21268586v1>. Acessado em: 07/06/2022.
- [47] Disponível em: [Mortalidade infantil e COVID-19 - DADOS DO UNICEF](https://www.unicef.org/brazil/stories/mortality-infant-and-child-2021). Acessado em 06/06/2022.
- [48] Disponível em: <https://agencia.fiocruz.br/covid-19-mata-dois-menores-de-5-anos-por-dia-no-brasil....> <https://agencia.fiocruz.br/COVID-19-mata-dois-menores-de-5-anos-por-dia-no-brasil>. Acessado em 28/06/2022.
- [49] Disponível em: <https://agencia.fiocruz.br/covid-19-mata-dois-menores-de-5-anos-por-dia-no-brasil....> <https://agencia.fiocruz.br/covid-19-mata-dois-menores-de-5-anos-por-dia-no-brasil> Acessado em 28/06/2022.
- [50] Disponível em: <https://www.mayoclinic.org/diseases-conditions/mis-c-in-kids-COVID-19/symptoms-causes/syc-20502550>. Acessado em 06/06/2022.
- [51] Disponível em: [Brazil: WHO Coronavirus Disease \(COVID-19\) Dashboard With Vaccination Data | WHO Coronavirus \(COVID-19\) Dashboard With Vaccination Data](https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/situation-reports). Acessado em 06/06/2022.
- [52] Disponível em: [PAINEL CONASS | COVID-19](https://paineles.conass.gov.br/COVID-19). Acessado em 08/06/2022.
- [53] Disponível em: [PAINEL CONASS | COVID-19](https://paineles.conass.gov.br/COVID-19). Acessado em 08/06/2022.



Documento assinado eletronicamente por **Meiruze Sousa Freitas, Diretor(a)-Presidente Substituto(a)**, em 13/07/2022, às 17:45, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no § 3º do art. 4º do Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020 http://www.planalto.gov.br/ccivil_03/_ato2019-2022/2020/decreto/D10543.htm.



A autenticidade deste documento pode ser conferida no site <https://sei.anvisa.gov.br/autenticidade>, informando o código verificador **1967015** e o código CRC **A101CF50**.

