

VOTO Nº 268/2022/SEI/DIRE2/ANVISA
Vacina Comirnaty Bivalente BA1

Processo SEI n.º 25351.922447/2022-04
 Processo Datavisa: 25351.316094/2022-09
 Expediente Datavisa: 4579322/22-1

Vacina Comirnaty Bivalente BA4/BA5

Processo SEI n.º 25351.927429/2022-19
 Processo Datavisa: 25351.415231/2022-89
 Expediente Datavisa: 4764361/22-7

Manifestação da relatoria relativa à solicitação da empresa Pfizer Brasil Ltda para Autorização de Uso Emergencial das vacinas contra a COVID-19, Comirnaty Bivalente BA1 e Comirnaty Bivalente BA4/BA5.

Áreas responsáveis: Gerência-Geral de Produtos Biológicos, Radiofármacos, Sangue, Tecidos, Células, Órgãos e Produtos de Terapia Avançada (GGBIO); Gerência-Geral de Inspeção e Fiscalização Sanitária (GGFIS) e Gerência de Farmacovigilância (GFARM)

Relator: Meiruze Sousa Freitas

1. Relatório

Atualmente, a vacina Comirnaty (Pfizer) está devidamente registrada na Anvisa desde 23 de fevereiro de 2021 e aprovada para imunização contra a COVID-19 de crianças a partir de 6 meses de idade.

O primeiro pleito desta avaliação se refere à solicitação protocolada pela empresa Pfizer Brasil Ltda, em 19 de agosto de 2022, sob o expediente nº 4579322/22-1, trata de uma solicitação de Autorização de Uso Emergencial para uma nova vacina contra a COVID-19, a **vacina Comirnaty Bivalente BA1**, contendo a cepa original do vírus Sars-Cov-2 adicionada da cepa Ômicron BA1 (cepa Wuhan-Hu-1 original + cepa Ômicron B.1.1.529).

O segundo pleito desta avaliação se refere à solicitação protocolada pela empresa Pfizer Brasil Ltda, em 30 de setembro de 2022, sob o expediente nº 4764361/22-7, trata da solicitação de Autorização de Uso Emergencial para outra nova vacina contra a COVID-19, a **vacina Comirnaty Bivalente BA4/BA5**, contendo a cepa original do vírus Sars-Cov-2 adicionada das cepas Ômicron BA4 e BA5 (cepa Wuhan-Hu-1 original + cepa Ômicron BA.4/BA.5).

Os fabricantes da vacina Comirnaty Bivalente BA1 são:

	Empresas	CBPF Anvisa
Plantas envolvidas na fabricação do Insumo Farmacêutico Ativo (IFA)	Biontech Manufacturing Marburg GmbH, Marburg, Alemanha (A.0001497) - Emil-von-Behring-Strasse 76, Gebaude H 28 und H30, 35041, Marburg, Alemanha	RE nº 1613, de 20/04/21 – Exp. 1392726/21-2 RE nº 3242, de 29/09/2022 – inclusão do insumo farmacêutico ativo biológico RNAm codificando a proteína Spike do vírus SARS-CoV-2 (cepas original tozinameran e BA.1.1.529 riltozinameran) - Exp. 4626032/22-2 (http://www.in.gov.br/web/dou/-/resolucao-re-n-3.242-de-29-de-setembro-de-2022-433301594)
	Pfizer Ireland Pharmaceuticals (A.000635) - Grange Castle Business Park, Clondalkin, Dublin 22, Irlanda	RE nº 1.533, de 11/05/22 e RE nº 2.470 de 01/08/22 – Exp. 4531919/21-1 RE nº 3242, de 29/09/2022 – inclusão do insumo farmacêutico ativo biológico RNAm codificando a proteína Spike do vírus SARS-CoV-2 (cepas original tozinameran e BA.1.1.529 riltozinameran) - Exp. 4625480/22-1 (http://www.in.gov.br/web/dou/-/resolucao-re-n-3.242-de-29-de-setembro-de-2022-433301594)
	Wyeth Biopharma Division of Wyeth Pharmaceuticals LLC, Andover, EUA (A.000633) - One Burt Road, Andover, Massachusetts (MA) 01810, EUA	RE nº 1.644/ANVISA de 23/05/22 – Exp. 4487614/21-0 RE nº 3242, de 29/09/2022 – inclusão do insumo farmacêutico ativo biológico RNAm codificando a proteína Spike do vírus SARS-CoV-2 (cepas original tozinameran e BA.1.1.529 riltozinameran) - Exp. 4625771/22-6 (http://www.in.gov.br/web/dou/-/resolucao-re-n-3.242-de-29-de-setembro-de-2022-433301594)
Plantas	Biontech Manufacturing Marburg GmbH, Marburg, Alemanha (A.0001497) - Emil-von-Behring-Strasse 76, Gebaude H 28 und H30, 35041, Marburg, Alemanha	RE nº 1614/ANVISA de 22/04/2021 - Produtos estéreis: Suspensões com Preparação Asséptica (formulação). Exp.: 1458138/21-6
		RE nº 4.148/ANVISA de 08/11/2021 – Produtos estéreis: Pós Liofilizados; Soluções Parenterais de

Plantas envolvidas na fabricação do Produto Acabado (Produto estéril: suspensão injetável)	Pfizer Manufacturing Belgium NV, Puurs, Bélgica (A.000493) - RIJKSWEG, 12, PUJURS, 2870, Puurus, Bélgica	Liofilizados, Soluções Parenterais de Pequeno Volume com Esterilização Terminal; Soluções Parenterais de Pequeno Volume com Preparação Asséptica; Suspensões com Preparação Asséptica; Suspensões Parenterais de Pequeno Volume com Esterilização Terminal; Suspensões Parenterais de Pequeno Volume com Preparação Asséptica. Exp.: 1695182/21-9
	Sanofi-Aventis Deutschland GmbH (A.000560), INDUSTRIEPARK HÖCHST-BRÜNINGSTRASSE 50, Alemanha	RE n° 4.635/ANVISA de 13/12/2021 - Produtos estéreis: Suspensões Parenterais de Pequeno Volume com Preparação Asséptica. Exp. 4210157/21-0

Os fabricantes da vacina Comirnaty Bivalente BA4/BA5 são:

Plantas envolvidas na fabricação do Insumo Farmacêutico Ativo (IFA)		
Empresas	Responsabilidades	CBPF Anvisa
Biontech Manufacturing Marburg GmbH, Marburg, Alemanha (A.0001497) - Emil-von-Behring-Strasse 76, Gebaude H 28 und H30, 35041, Marburg, Alemanha	Fabricação da substância ativa (transcrição in vitro, digestão por DNase I e Proteinase K, ultrafiltração/diafiltração (UFDF), dispensação da DS). Testes de liberação e estabilidade (Composição, Teor, Pureza, Impurezas relacionadas ao processo, Segurança).	RE n° 1613, de 20/04/21 - Exp. 1392726/21-2 Inclusão de IFA exp. 4725319/22-8 (RESOLUÇÃO-RE N° 3.577, DE 27 DE OUTUBRO DE 2022, DOU de 31/10/2022).
Pfizer Ireland Pharmaceuticals (A.000635) - Grange Castle Business Park, Clondalkin, Dublin 22, Irlanda	Fabricação da substância ativa (transcrição in vitro, digestão por DNase I e Proteinase K, ultrafiltração/diafiltração (UFDF), dispensação da DS). Testes de liberação e estabilidade (Composição, Teor, Pureza, Impurezas relacionadas ao processo, Segurança).	RE n° 1.533, de 11/05/22 e RE n° 2.470 de 01/08/22 - Exp. 4531919/21-1 Inclusão de IFA exp. 4725685224 (RESOLUÇÃO-RE N° 3.577, DE 27 DE OUTUBRO DE 2022, DOU de 31/10/2022).
Wyeth Biopharma Division of Wyeth Pharmaceuticals LLC, Andover, EUA (A.000633) - One Burt Road, Andover, Massachusetts (MA) 01810, EUA	Fabricação da substância ativa (transcrição in vitro, digestão por DNase I e Proteinase K, ultrafiltração/diafiltração (UFDF), dispensação da DS). Testes de liberação e estabilidade (Composição, Teor, Identidade, Pureza, Impurezas relacionadas ao processo, Segurança).	RE n° 1.644/ANVISA de 23/05/22 - Exp. 4487614/21-0 Inclusão de IFA exp. 4726488228 (RESOLUÇÃO-RE N° 3.577, DE 27 DE OUTUBRO DE 2022, DOU de 31/10/2022)

Plantas envolvidas na fabricação do Produto Acabado (Produto estéril: suspensão injetável)		
Empresas	Responsabilidades	CBPF Anvisa
Biontech Manufacturing Marburg GmbH, Marburg, Alemanha (A.0001497) - Emil-von-Behring-Strasse 76, Gebaude H 28 und H30, 35041, Marburg, Alemanha	Produção de LNP e formulação do produto a granel Testes de liberação e estabilidade, incluindo: Tamanho da partícula nanolipídica (LNP), Polidispersidade do LNP, Encapsulamento do RNA, Conteúdo de RNA, Conteúdo de ALC-0315, Conteúdo de ALC-0159, Conteúdo de DSPC, Conteúdo de Colesterol, Identidades de Lipídios, Integridade do RNA, Endotoxina.	Resolução n° 1614/ANVISA de 22/04/2021 - (FORMULAÇÃO) - Exp. 1458138/21-6. Produtos estéreis: Suspensões com Preparação Asséptica (formulação).
	Produção de LNP e formulação do produto a granel Envase e embalagem (fill and finish) Embalagem Primária	Resolução n° 4148/ANVISA de 08/11/2021 - Exp. 1695182/21-9. Produtos

<p>Pfizer Manufacturing Belgium NV, Puurs, Bélgica (A.000493) - RIJKSWEG, 12, PUURS, 2870, Puurus, Bélgica</p>	<p>Embalagem Secundária</p> <p>Testes de liberação e estabilidade, incluindo: Aparência, Aparência (Partículas Visíveis), Partículas Subvisíveis, pH, Osmolalidade, Tamanho do LNP, Polidispersidade do LNP, Encapsulamento do RNA, Conteúdo de RNA, Conteúdo de ALC-0315, Conteúdo de ALC-0159, Conteúdo de DSPC, Conteúdo de Colesterol, Conteúdo da Embalagem, Identidades de Lipídios, Integridade do RNA, Endotoxina, Esterilidade, Incursão de Corante.</p>	<p>estéreis: Pós Liofilizados; Soluções Parenterais de Pequeno Volume com Esterilização Terminal; Soluções Parenterais de Pequeno Volume com Preparação Asséptica; Suspensões com Preparação Asséptica; Suspensões Parenterais de Pequeno Volume com Esterilização Terminal; Suspensões Parenterais de Pequeno Volume com Preparação Asséptica.</p>
<p>Sanofi-Aventis Deutschland GmbH (A.000560), INDUSTRIEPARK HÖCHST- BRÜNINGSTRASSE 50, Alemanha</p>	<p>Envase e embalagem (fill and finish) Embalagem Primária</p> <p>Embalagem Secundária</p> <p>Testes de liberação e estabilidade, incluindo: Aparência, Aparência (Partículas Visíveis), Partículas Subvisíveis, pH, Osmolalidade, Conteúdo da Embalagem, Esterilidade.</p>	<p>Resolução n° 4635/ANVISA de 13/12/2021 - Exp. 4210157/21-0. Produtos estéreis: Suspensões Parenterais de Pequeno Volume com Preparação Asséptica.</p>
<p>Allergopharma GmbH & Co KG, Alemanha (A.001528) - Hermann-Körner-Straße 52 21465 Reinbek Alemanha</p>	<p>Produção de LNP e formulação do produto a granel</p>	<p>Resolução n° 2629/ANVISA de 15/08/2022 - Exp. 3126434/21-5 (Produtos estéreis (Granel): Suspensões Parenterais de Pequeno Volume com Preparação Asséptica)</p>
<p>Mibe GmbH Arzneimittel, Alemanha (A.001481) - Münchener Straße 15 06796 Brehna Alemanha</p>	<p>Envase e embalagem (fill and finish) Embalagem Primária</p> <p>Embalagem Secundária</p> <p>Testes de liberação e estabilidade, incluindo: Aparência, Aparência (Partículas Visíveis), Partículas Subvisíveis, pH, Osmolalidade, Tamanho do LNP, Polidispersidade do LNP, Encapsulamento do RNA, Conteúdo de RNA, Conteúdo de ALC-0315, Conteúdo de ALC-0159, Conteúdo de DSPC, Conteúdo de Colesterol, Conteúdo da Embalagem, Identidades de Lipídios, Integridade do RNA, Endotoxina, Esterilidade, Incursão de Corante.</p>	<p>Resolução n° 759/ANVISA de 18/02/2021 - Exp. 0511773/21-8 alterada pela Resolução n° 2292/ANVISA de 14/06/2021 - Produtos Estéreis: Suspensões Parenterais de Pequeno Volume com Preparação Asséptica</p>

Apresentações da vacina Comirnaty Bivalente BA1:

- Frasco ampola de vidro incolor contendo suspensão de 2,25 mL – 6 doses da vacina por frasco.

A vacina bivalente é formulada contendo uma proporção aproximada de 1:1 das cepas variantes do BNT162b2 Original e Ômicron (B.1.1.529).

A vacina bivalente será fornecida como dispersão estéril e sem conservantes de nanopartículas lipídicas (LNPs) contendo RNA em tampão crioprotetor aquoso para administração intramuscular.

Apresentações da vacina Comirnaty Bivalente BA4/BA5:

- Frasco ampola de vidro incolor contendo suspensão de 2,25 mL – 6 doses por frasco.

Cada cepa, tanto do BNT162b2 Original e da Ômicron (BA.4 E BA.5), está presente a aproximadamente 15 µg, totalizando 30 µg de RNA por dose.

Dosagem da vacina Comirnaty BA1:

- Cada dose contém 30 µg de RNA em 0,3 mL.

Cada cepa, tanto do BNT162b2 Original e do Ômicron (B.1.1.529), está presente a aproximadamente 15 µg, totalizando 30 µg de RNA por dose.

A vacina bivalente na formulação Tris/sacarose será administrada na mesma dose que a vacina Comirnaty original e usará o mesmo sistema de fechamento do recipiente.

Dosagem da vacina Comirnaty BA4/BA5:

- Cada dose contém 30 µg de RNA em 0,3 mL.

Cada cepa, tanto do BNT162b2 Original e da Ômicron (BA.4 E BA.5), está presente a aproximadamente 15 µg, totalizando 30 µg de RNA por dose, a vacina bivalente é formulada em Tris/sacarose, o produto acabado é administrado sem diluição.

Indicação da vacina Comirnaty BA1:

Comirnaty® Bivalente BA.1 (15/15 mcg)/dose de dispersão é indicada para a imunização ativa para prevenir a doença COVID-19 causada pelo SARS-CoV-2 em indivíduos com idade igual ou superior a 12 anos que tenham recebido anteriormente pelo menos um esquema de vacinação primária contra COVID-19.

Indicação da vacina Comirnaty BA4/BA5:

Comirnaty® Bivalente cepa original + BA.4/BA.5 (15/15 mcg)/dose é indicada para a imunização ativa para prevenir a doença COVID-19 causada pelo SARS-CoV-2 em indivíduos com idade igual ou superior a 12 anos que tenham recebido anteriormente pelo menos um esquema de vacinação primária contra COVID-19.

Posologia da vacina Comirnaty BA1:

Comirnaty® Bivalente BA.1 é indicada apenas para dose de reforço, para indivíduos que receberam pelo menos um esquema de imunização primária anteriormente. Em indivíduos com 12 anos ou mais, a Comirnaty® Bivalente BA.1 pode ser administrada como dose de reforço a partir de 3 meses após a série primária de vacina COVID-19 ou da administração de um reforço anterior por uma vacina COVID-19.

Posologia da vacina Comirnaty BA4/BA5:

Comirnaty® Bivalente cepa original + BA.4/BA.5 é indicada apenas para dose de reforço, para indivíduos que receberam pelo menos um esquema de imunização primária anteriormente. Em indivíduos com 12 anos ou mais, a Comirnaty® Bivalente cepa original + BA.4/BA.5 pode ser administrada como dose de reforço a partir de 3 meses após a série primária de vacina COVID-19 ou da administração de um reforço anterior por uma vacina COVID-19.

Prazo de validade da vacina Comirnaty BA1:

Quando estocada de -80°C a -60°C ou de -90°C a -60°C, o prazo de validade é de 12 meses.

Prazo de validade da vacina Comirnaty BA4/BA5:

Quando estocada de -80°C a -60°C ou de -90°C a -60°C, o prazo de validade é de 12 meses.

Rótulos das vacinas bivalentes Comirnaty BA1 e da Comirnaty BA4/BA5:

Ambas as vacinas Comirnaty bivalentes possuem rotulagem e tampa cinza.



Para dar suporte à avaliação e conclusão sobre a eficácia e segurança da vacina Comirnaty Bivalente BA1 e da vacina Comirnaty BA4/BA5 na população a partir de 12 anos, foram apresentados diferentes estudos, bem como foram realizadas reuniões técnicas com a empresa Pfizer e com os representantes das Sociedades Médicas convidadas (Pediatria, Imunização, Infectologia, Pneumologia e Imunologia).

Para estes pleitos, ora em análise, foram solicitadas manifestações da Gerência-Geral de Produtos Biológicos, Radiofármacos, Sangue, Tecidos, Células, Órgãos e Produtos de Terapia Avançada - GGBIO, Gerência-Geral de Inspeção e Fiscalização Sanitária (GGFIS) e da Gerência de Farmacovigilância - GFARM.

2. Da Análise das Áreas Técnicas

2.1. Gerência de Produtos Biológicos - GPBIO

2.1.1. Da avaliação da vacina bivalente BA1

A Gerência de Produtos Biológicos emitiu o Relatório Técnico (SEI nº 2089515) e o DESPACHO Nº 156/2022/SEI/GPBIO/GGBIO/DIRE2/ANVISA (2087883).

A GPBIO informou que para dar suporte à avaliação e conclusão sobre a eficácia, segurança e qualidade da vacina Comirnaty Bivalente BA1, foram analisados diferentes estudos apresentados pela empresa, dos quais destaco:

- Caracterização da substância ativa;
- Descrição detalhada de todo o processo de fabricação;
- Estudos não clínicos e clínicos com os números de lotes da vacina usada em cada estudo;
- Dados de estabilidade e de qualidade da vacina.

Segundo a avaliação da Gerência de Produtos Biológicos (GPBIO/GGBIO), de acordo com os dados avaliados dos estudos não-clínicos, as vacinas modificadas com variantes (BNT162b2 Beta, BNT162b2 Ômicron BA.1 e BNT162b2 Ômicron BA.4/BA.5)

avaliadas como formulações monovalentes ou também como formulações bivalentes (Original + Variante) provocaram respostas robustas de anticorpos neutralizantes em camundongos. As respostas foram no geral mais altas contra a variante específica correspondente à vacina.

As formulações bivalentes forneceram uma maior amplitude da resposta de anticorpos em camundongos naives em comparação com formulações monovalentes. Quando administradas como um reforço de 3ª dose a camundongos que receberam 2 doses anteriores da Comirnaty original, as vacinas contendo variantes Ômicron BA.4/BA.5 provocaram uma resposta mais equilibrada contra sublinhagens Ômicron, em comparação com um reforço com uma vacina variante Ômicron BA.1.

As respostas neutralizantes contra a cepa ancestral e variantes de preocupação em camundongos após imunização com vacinas modificadas com variantes foram geralmente semelhantes às respostas observadas em humanos.

Quanto aos dados clínicos apresentados, no que tange à imunogenicidade, observou-se que a resposta imune para a Ômicron BA.1, com a vacinação com BNT162b2 OMI monovalente 60 µg e BNT162b2 bivalente + BNT162b2 OMI 30 µg e 60 µg, atenderam aos critérios pré-especificados para superioridade em relação à razão média geométrica (GMR) e não inferioridade em relação à taxa de sororresposta quando comparado à BNT162b2 30 µg, administrada como quarta dose.

Quando se consideram os indivíduos previamente vacinados, as respostas de reforço à vacina modificada com Ômicron mostraram imunogenicidade aumentada para a neutralização de Ômicron BA.1 e mantiveram títulos de neutralização robustos para a cepa de referência e variante Delta.

No conjunto expandido completo de participantes sem evidência prévia de infecção até 1 mês após a vacinação do estudo (Dose 4), para os grupos BNT162b2 OMI e BNT162b2, houve um aumento substancial na média geométrica dos títulos (GMTs) de anticorpos neutralizantes de 50% para a variante SARS-CoV-2 Ômicron (BA.1) e a cepa de referência, em 1 mês pós-Dose 4, em comparação com a linha de base pré-vacinação (Tabela 14). Em 1 mês após a Dose 4, para a variante Ômicron, os GMTs foram maiores para o grupo BNT162b2 OMI (2086,7; IC 95% bilateral: 1812,7, 2402,0) do que para o grupo BNT162b2 (1063,2; IC 95% bilateral: 935,8, 1207,9) (Tabela 14).

Table 14. Geometric Mean Titers - Cohort 2 - Full Expanded Set - Participants Without Evidence of Infection up to 1 Month After First Study Vaccination - Evaluable Immunogenicity Population

Assay	Dose/Sampling Time Point ^a	Vaccine Group (as Randomized)			
		BNT162b2 OMI (30 µg)		BNT162b2 (30 µg)	
		n ^b	GMT ^c (95% CI) ^d	n ^b	GMT ^c (95% CI) ^d
SARS-CoV-2 neutralization assay - Omicron BA.1 - NT50 (titer)	1/Prevax	206	374.1 (315.8, 443.2)	226	315.0 (269.0, 368.9)
	1/1 Month	208	2086.7 (1812.7, 2402.0)	228	1063.2 (935.8, 1207.9)
SARS-CoV-2 neutralization assay - reference strain - NT50 (titer)	1/Prevax	205	4430.2 (3852.0, 5095.3)	226	3999.0 (3529.5, 4531.0)
	1/1 Month	207	11997.1 (10553.5, 13638.3)	227	12009.9 (10744.3, 13424.6)

Esses resultados sugerem um benefício clínico aprimorado contra o COVID-19 devido à variante de preocupação Ômicron BA.1, com uma vacina modificada por Ômicron, em comparação com a vacina protótipo atual, como um reforço da quarta dose.

Quanto à segurança, o perfil de tolerabilidade e segurança da vacina bivalente BA1, até 1 mês após a vacinação do estudo (até o limite da data dos dados) foi aceitável e consistente com o perfil de segurança conhecido da vacina Comirnaty original.

Quanto à qualidade da vacina, de acordo com os dados submetidos, que diante do adequado estabelecimento dos bancos celulares, as provas físico-químicas fornecidas até o momento para as cepas original e bivalente, a adequada validação e controle do processo, bem como dados de plataforma e de vida real que dão suporte aos prazos de validade propostos, a GPBIO sugere o deferimento da solicitação de uso emergencial para a vacina Comirnaty bivalente BA1 da empresa Pfizer Brasil Ltda. Entretanto, ressalta que há informações pendentes neste momento e que deverão ser apresentadas num possível pedido de registro futuramente.

No que concerne aos benefícios clínicos, a GPBIO considerou que os dados clínicos apresentados para embasamento da solicitação de Autorização de Uso Emergencial da vacina Comirnaty Bivalente BA.1 foram dados de segurança e imunogenicidade do Subestudo E, C4591031 de Fase 3, que avaliou a segurança e resposta imunológica de uma segunda dose de reforço (quarta dose) em participantes com mais de 55 anos de idade que tinham recebido anteriormente a imunização primária (duas doses) e uma dose de reforço (terceira dose) da vacina Comirnaty monovalente.

No quesito imunogenicidade - indução de maior resposta contra a variante Ômicron BA.1 e manutenção de resposta contra a variante ancestral em relação à vacina Comirnaty original monovalente, os resultados do estudo mostraram que os indivíduos que receberam a vacina bivalente Comirnaty (Original e Ômicron BA.1) como reforço, tiveram maior resposta imunológica quanto à neutralização da variante Ômicron BA.1 e manutenção dos títulos de neutralização para a cepa de referência e outras variantes.

A vacina bivalente Comirnaty BA.1, assim, atendeu ao critério de superioridade simples para GMR (razão de média geométrica de títulos) e critério de não inferioridade para a sororresposta para Ômicron BA.1 em relação à vacina Comirnaty original monovalente. Além disso, demonstrou a manutenção de títulos de neutralização robustos para variante de referência e variante Delta. A não inferioridade em relação à vacina Comirnaty original para a cepa de referência foi atendida com o limite inferior do intervalo de confiança de 95% bilateral para a GMR superior a 0,67 (critério de 1,5 vezes).

Esses resultados de imunogenicidade sugerem uma eficácia mais alta da vacina e a duração mais longa da proteção serão alcançadas com a vacinação com a vacina Comirnaty Bivalente BA.1, quando utilizada como dose de reforço contra a COVID-19 causada pela variante Ômicron.

Dados do mundo real mostraram que, após a dose de reforço inicial de Comirnaty original monovalente, na presença da variante Ômicron atualmente predominante, a efetividade da vacina contra a COVID-19 sintomática é mais baixa e desaparece mais rapidamente após a Dose 3, em comparação com variantes prévias.

Isso ressalta a necessidade e o benefício potencial de um reforço adicional

atualizado, particularmente direcionado à variante Ômicron. Estudos do mundo real também mostraram que quatro doses da vacina Comirnaty original (em relação a apenas três doses) melhora a proteção contra a variante Ômicron em um espectro de desfechos da COVID-19, incluindo infecção, doença sintomática, doença grave, hospitalização e mortalidade.

A avaliação de imunogenicidade da vacina bivalente Comirnaty BA.1 foi avaliada em indivíduos com mais de 55 anos de idade. A magnitude da resposta imune induzida em indivíduos de outras faixas etárias não é conhecida, apesar de ser esperado indução de respostas imunes mais robustas em indivíduos mais jovens que 55 anos.

A eficácia clínica (percentual de proteção contra infecção ou percentual de proteção contra casos graves) da vacina bivalente Comirnaty BA.1 utilizada como dose de reforço para a proteção contra a COVID-19 não é conhecida.

A duração da proteção contra COVID-19 conferida pela vacina bivalente Comirnaty BA.1 utilizada como reforço também não é conhecida.

A base de dados de segurança é referente aos dados obtidos da avaliação de 305 participantes com idade superior a 55 anos que receberam a vacina candidata Bivalente BA.1 durante o Subestudo E, C4591031.

As reações adversas solicitadas mais comuns após a administração da Bivalente BA.1 como segunda dose de reforço foram dor no local da injeção (58,1%), fadiga (49,2%), dor de cabeça (33,6%), dor muscular (22,3%), calafrios (13,0%), dor nas articulações (11,3%), vermelhidão no local da injeção (7,0%), inchaço no local da injeção (6,6%) e febre (5,0%). Não foram relatados eventos adversos sérios (SAEs) relacionados, desistências devido a eventos adversos, miocardite/pericardite, anafilaxia ou mortes entre os participantes da população de segurança.

Anafilaxia, miocardite e pericardite são preocupações de segurança existentes, identificadas anteriormente para a vacina Comirnaty (monovalente original) e estão descritas na bula da vacina proposta Comirnaty bivalente BA.1. Existe um risco aumentado de miocardite e pericardite após a vacinação com a vacina Comirnaty. Essas condições podem se desenvolver em apenas alguns dias após a vacinação e ocorreram principalmente em 14 dias. Têm sido observados mais frequentemente após a segunda vacinação e mais frequentemente em homens mais jovens. O risco de miocardite após uma terceira ou quarta dose de reforço de Comirnaty original monovalente e Comirnaty Bivalente BA.1 ainda não foi caracterizado.

Apesar dos dados clínicos de segurança obtidos com a vacina bivalente Comirnaty BA.1 serem ainda pouco robustos, espera-se que o perfil de segurança da vacina bivalente seja comparável ao da vacina Comirnaty original monovalente já aprovada, para a qual uma grande quantidade de dados de segurança, de estudos clínicos e de mundo real, está disponível. A extrapolação quanto ao perfil de segurança pode ser feita, devido à semelhança de composição e de produção entre as vacinas. O perfil de segurança em longo prazo, associado à vacinação de reforço com Comirnaty Bivalente BA.1 ainda não é conhecido.

A vacina Comirnaty Bivalente BA.1 foi desenvolvida com o objetivo de melhorar a proteção conferida pelas doses de reforço da vacina COVID-19 contra a variante atualmente circulante do vírus SARS-CoV-2, Ômicron, resultando em um melhor benefício/risco em comparação com a vacina Comirnaty monovalente atualmente aprovada pela Anvisa e em uso no Brasil.

Em conjunto, os dados de imunogenicidade disponíveis apoiam um benefício positivo para uma administração de reforço (quarta dose) com a vacina modificada com Ômicron, Comirnaty Bivalente BA.1, que deverá resultar em aumento da proteção e da duração da proteção contra a variante Ômicron.

O perfil de eficácia/efetividade já conhecidos da vacina Comirnaty monovalente atualmente aprovada pela Anvisa, permite determinar que a vacina Comirnaty Bivalente BA.1 deverá ser eficaz como dose de reforço em indivíduos com idade igual ou superior a 12 anos quando administrada pelo menos 3 meses após a conclusão da vacinação primária, ou da administração da última dose de reforço, com qualquer vacina COVID-19 aprovada pela Anvisa.

Quanto a avaliação da imunogenicidade em relação a outras variantes Ômicron, os dados preliminares do estudo C4591031 Subestudo E, sobre a resposta imune induzida pela vacina bivalente Comirnaty BA.1 analisou a imunogenicidade (GMT e sororesposta) das vacinas monovalentes e bivalentes em desenvolvimento. Dentre as vacinas testadas, temos as monovalentes BNT162b2 30 e 60 µg e BNT162b2 OMI 30 e 60 µg e as bivalentes BNT162b2 15 µg + BNT162b2 OMI 15 µg (bivalente Comirnaty BA.1) e a BNT162b2 30 µg + BNT162b2 OMI 30 µg contra as sublinhagens Ômicron (BA.1, BA.2, BA.2.12.1, e BA.4/BA.5). Em síntese, este estudo demonstrou que a cepa variante Ômicron BA.4/BA.5 foi a variante menos efetivamente neutralizada, entre todos os grupos de vacinas testadas. Entretanto os títulos de anticorpos neutralizantes foram ligeiramente superiores nos grupos de vacinas modificadas por Ômicron, em comparação com a vacina Comirnaty original monovalente.

Além disso, a eficácia de mundo real contra a COVID-19 sintomática de duas e três doses da vacina Comirnaty original e a duração da proteção pós segunda dose mostraram ser semelhantes entre adolescentes de 12 a 15 anos de idade e adultos ≥18 anos de idade durante a predominância da variante Ômicron. O perfil de segurança e tolerabilidade da vacina Comirnaty Bivalente BA.1, até 1 mês após a vacinação do estudo (até a data de corte de dados) foi aceitável e consistente com o perfil de segurança conhecido da vacina Comirnaty original atualmente aprovada.

Os dados de segurança ainda são preliminares, porém há conhecimento sobre a segurança, estudos clínicos, e dados de pós-mercado. A revisão dos dados de segurança pós-autorização continuou para confirmar a avaliação de risco-benefício geral favorável da vacina Comirnaty original. Para dirimir as incertezas existentes o desenvolvedor continuará conduzindo estudos clínicos para obter dados mais robustos sobre imunogenicidade e segurança da vacina bivalente.

Assim a GPBIO concluiu que, com base na totalidade das evidências científicas disponíveis, os benefícios conhecidos e potenciais da vacina Comirnaty Bivalente BA.1 superam os riscos conhecidos e potenciais da vacina para a prevenção da COVID-19 em indivíduos com 12 anos de idade ou mais, quando administrados pelo menos 3 meses após a conclusão da vacinação primária ou recebimento da dose de reforço mais recente, com qualquer vacina COVID-19 monovalente autorizada ou aprovada pela Anvisa.

2.1.2. Da avaliação da vacina bivalente BA4/BA5

A Gerência de Produtos Biológicos emitiu o PARECER Nº 04/2022/SEI/GPBIO/GGBIO/DIRE2/ANVISA (2142185).

A GPBIO informou que para dar suporte à avaliação e conclusão sobre a eficácia, segurança e qualidade desta vacina foram apresentados dados não clínicos e clínicos gerados no desenvolvimento da Comirnaty® bivalente BA.4/BA.5, da vacina já aprovada pela Anvisa, Comirnaty® (BNT162b2), e da vacina Comirnaty® Bivalente BA.1., além de outras vacinas em fase de desenvolvimento clínico atualizadas com variantes do

vírus SARS-CoV-2.

A maior parte da documentação apresentada para análise nesta petição foi analisada anteriormente durante a avaliação do registro da vacina Comirnaty® e da solicitação da autorização temporária de uso emergencial da vacina Comirnaty® bivalente BA.1.

Segundo a avaliação da Gerência de Produtos Biológicos (GPBIO/GGBIO), de acordo com os dados avaliados, a vacina bivalente Comirnaty BA4/BA5 é fabricada a partir da mistura de duas cepas do princípio ativo em uma proporção de 1:1 antes da etapa de formação e estabilização de nanopartículas lipídicas, formulada em Tris/sacarose.

A vacina bivalente Comirnaty BA4/BA5 é envasada a um volume de 2,25 mL (frasco multidose – 6 doses por frasco). O produto acabado é administrado sem diluição, cada uma de 30 µg de RNA no volume de injeção de 0,3 mL. Cada cepa, a Cepa Original e a Cepa Ômicron (BA.4/BA.5), está presente a aproximadamente 15 µg, totalizando 30 µg de RNA por dose.

Além da combinação de duas substâncias ativas na etapa de agrupamento de ativos, não há alterações no processo de fabricação do produto, especificações quando comparado com as especificações da vacina Bivalente (original e variante Ômicron BA.1) e métodos (com exceção de ddPCR para testes de identidade e razão de RNA e citometria de fluxo baseada em células).

Quanto aos dados não clínicos apresentados, estes consistem em dados de farmacologia e toxicidade in vitro e in vivo, bem como dados de imunogenicidade em camundongos, ratos e primatas não humanos.

Quanto aos dados clínicos apresentados, destaco que foram fornecidos, dados de estudos clínicos com avaliação de imunogenicidade, eficácia e segurança obtidos em estudos clínicos conduzidos com a vacina Comirnaty® original, já aprovada pela Anvisa, e com vacinas Comirnaty® atualizadas com variantes (incluindo Beta e Ômicron BA.1), com o objetivo de demonstrar a consistência do perfil de segurança em todas as vacinas atualizadas com outras variantes.

Também foram apresentados dados clínicos interinos referentes às vacinas modificadas com variantes do Sars-Cov-2.

Especificamente, quanto aos dados clínicos relacionados à vacina Comirnaty BA4/BA5, a empresa informou que os seguintes estudos estão em andamento:

- Estudo C4591044, um estudo Fase 2, randomizado, controlado por controle ativo, com cegamento parcial para investigar a tolerabilidade e imunogenicidade de vacinas candidatas bivalente baseadas em RNA BNT162b como dose de reforço em indivíduos saudáveis.
- C4591048, um estudo Fase 1/2/3 para investigar a segurança, tolerabilidade e imunogenicidade de vacinas candidatas BNT162b2 bivalentes baseadas em RNA em crianças saudáveis.

De acordo com a área técnica uma dose de reforço BA.4/BA.5 provocou títulos neutralizantes de BA.4/BA.5 substancialmente mais altos e uma resposta mais consistente para todas as sublinhagens Ômicron, nos dados não clínicos apresentados.

Ao avaliar os dados não clínicos a GPBIO concluiu que as vacinas modificadas com variantes (BNT162b2 Beta, BNT162b2 Ômicron BA.1 e BNT162b2 Ômicron BA.4/BA.5) avaliadas como formulações monovalentes ou bivalentes (Original + Variante) induziram respostas robustas de anticorpos neutralizantes em camundongos. As respostas foram geralmente mais altas contra a variante correspondente à vacina. As formulações bivalentes forneceram uma maior amplitude da resposta de anticorpos em camundongos "naives" em comparação com formulações monovalentes. Quando administradas como um reforço de 3ª dose a camundongos que receberam 2 doses anteriores da Comirnaty original, a vacina bivalente Ômicron BA.4/BA.5 provocaram uma resposta mais equilibrada contra sublinhagens Ômicron, em comparação com um reforço com uma vacina variante Ômicron BA.1.

Quanto aos dados clínicos da vacina bivalente BA5/BA5, a empresa forneceu os seguintes novos dados clínicos:

Dados clínicos novos, vindos do estudo C4591044, referentes à avaliação da vacina Comirnaty® bivalente BA.4/BA.5, com, aproximadamente, 300 participantes com idade superior a 55 anos. Esses são dados descritivos de imunogenicidade e segurança de até 7 dias após a administração de uma dose de reforço para um subconjunto de participantes de 18 a 55 anos de idade, que receberam a vacina Comirnaty® bivalente BA.4/BA.5 de 30 µg como dose de reforço (quarta dose) em comparação com participantes com idade superior a 55 anos do Estudo C4591031, Subestudo E, que receberam a vacina Comirnaty® monovalente original de 30 µg como dose de reforço (quarta dose).

No geral, os títulos de anticorpos neutralizantes Ômicron BA.4/BA.5 observados 7 dias após a dose de reforço foram substancialmente maiores para participantes nos grupos Comirnaty Bivalente BA.4/BA.5 30 µg de 18 a 55 anos e com idade superior a 55 anos (566,9 e 585,6, respectivamente) em comparação com os participantes com idade superior a 55 anos no grupo Comirnaty original monovalente 30 µg (168,5).

Também, no geral, os aumentos das médias geométricas (GMFRs) de títulos neutralizantes em 7 dias após a dose para Ômicron BA.4/BA.5 foram substancialmente maiores para participantes de 18 a 55 e maiores de 55 anos de idade no grupo de Comirnaty Bivalente BA.4/BA.5 de 30 µg (6,3 e 5,6, respectivamente) em comparação com os participantes maiores de 55 anos de idade no grupo Comirnaty original monovalente 30 µg (1,7).

Na análise descritiva dos dados preliminares mostra que uma dose de reforço (quarta) da vacina modificada para variante Ômicron BA.4/BA.5 induziu títulos de neutralização específicos para Ômicron BA.4/BA.5 substancialmente mais elevados e títulos de neutralização da cepa de referência numericamente mais altos 7 dias após a vacinação em ambas as idades grupos de 18 a 55 anos e maiores de 55 anos em comparação com um grupo comparador adulto do estudo C4591031 Subestudo E (maiores de 55 anos de idade) que recebeu uma dose de reforço (quarta) da vacina Comirnaty original monovalente de 30 µg.

Foi demonstrado, na avaliação de segurança dentro de 7 dias após a vacinação com dose de reforço (dose 4) com a vacina Comirnaty bivalente BA.4/BA.5 nos níveis de dose de 30 e 60 µg, que essa vacinação como reforço foi geralmente bem tolerada em todas as faixas etárias, com reatogenicidade principalmente leve ou moderada e poucos eventos adversos relatados.

O perfil de eventos adversos dentro de 7 dias após a vacinação consistiu principalmente em eventos de reatogenicidade ou linfadenopatia, consistente com o perfil de segurança conhecido da Comirnaty original monovalente. Nenhum evento adverso foi grave ou sério, nenhum evento adverso foi imediato dentro de 30 minutos após a vacinação e nenhum levou à retirada do estudo.

Além de 1 caso de linfadenopatia, nenhum outro evento adverso de interesse clínico foi relatado (por exemplo, anafilaxia/hipersensibilidade, apendicite, paralisia de Bell, mio/pericardite). Também não foram observados achados de segurança novos ou preocupantes nesses dados de 7 dias após a vacinação.

Com base nos dados preliminares de segurança até 7 dias após a vacinação com Comirnaty bivalente BA.4/BA.5 nos níveis de dose de 30 e 60 µg nos participantes do Estudo C4591044 com idade igual ou superior a 12 anos, a vacina bivalente modificada com a cepa Ômicron BA.4/BA.5 demonstra-se com o perfil de segurança consistente de acordo com o perfil de segurança conhecido para a vacina Comirnaty® original monovalente.

Quanto à qualidade da vacina Comirnaty bivalente BA4/BA5, considerando a documentação apresentada, mediante o adequado estabelecimento dos bancos celulares, as provas físico-químicas fornecidas até o momento para as cepas original e bivalentes, a adequada validação e controle do processo, bem como dados de plataforma e de vida real que dão suporte aos prazos de validade propostos, a GPBIO sugeriu o deferimento da solicitação de uso emergencial para a vacina Comirnaty bivalente BA4/BA5 da empresa Pfizer Brasil Ltda. No entanto, ressalta que há informações pendentes neste momento e que deverão ser apresentadas num possível pedido de registro futuro.

Diante da situação epidemiológica recente no Brasil, que mostra predomínio da circulação das subvariantes Ômicron BA.4 e BA.5, o uso da vacina bivalente da Pfizer com componente Ômicron BA.4/BA.5 pode oferecer uma proteção mais específica contra as variantes circulantes atuais.

Os dados clínicos de imunogenicidade disponíveis, provenientes da avaliação clínica e não clínica da vacina Comirnaty® Bivalente BA.4/BA.5, como dose de reforço (quarta dose), evidenciam benefício em termos de aumento na capacidade de geração de anticorpos neutralizantes contra todas as subvariantes Ômicron analisadas, ou seja, BA.1, BA.2, BA.4 e BA.5, que deverá resultar em aumento da proteção e da duração da proteção contra a Ômicron.

Considerando o perfil de eficácia/efetividade já conhecidos da vacina Comirnaty® monovalente atualmente aprovada pela Anvisa, é esperado que a vacina Comirnaty® Bivalente BA.4/BA.5 seja eficaz como dose de reforço em indivíduos com idade igual ou superior a 12 anos quando administrada pelo menos 3 meses após a conclusão da vacinação primária, ou da administração da última dose de reforço, com qualquer vacina COVID-19 aprovada pela Anvisa.

Conforme os dados apresentados e considerando também que a composição, produção e estratégias de controle de qualidade da vacina Comirnaty® Bivalente BA.4/BA.5 e da Comirnaty® original monovalente são altamente similares, a totalidade de evidências permite concluir que o perfil de segurança da vacina Comirnaty® Bivalente BA.4/BA.5 é aceitável.

A eficácia e efetividade da vacina Comirnaty® Bivalente BA.4/BA.5 serão continuamente avaliadas pelos desenvolvedores em estudos clínicos que estão em andamento e em estudos clínicos planejados. A imunogenicidade e segurança da vacina também continuam sendo avaliadas em estudos clínicos em andamento para fornecer dados mais robustos. A empresa solicitante informa que apresentará para a Anvisa os dados provenientes destes estudos tão logo estiverem disponíveis.

Assim, a GPBIO concluiu, com base na totalidade das evidências científicas disponíveis, que os benefícios conhecidos e potenciais da vacina Comirnaty® Bivalente BA.4/BA.5 superam os riscos conhecidos e potenciais da vacina para a prevenção da COVID-19 em indivíduos com 12 anos de idade ou mais, quando administrada como dose de reforço pelo menos 3 meses após a conclusão da vacinação primária ou recebimento da dose de reforço mais recente, com qualquer vacina COVID-19 monovalente autorizada ou aprovada pela Anvisa.

2.2. Gerência de Farmacovigilância - GFARM

2.2.1. Da avaliação da vacina bivalente BA1

A Gerência de Farmacovigilância emitiu o PARECER Nº 4/2022/SEI/GFARM/DIRE5/ANVISA (2124560) e o Parecer Público 2124697.

Segundo a GFARM a análise contemplou a avaliação do Plano de Gerenciamento de Risco [USO EMERGENCIAL], Versão 6.0 da vacina Comirnaty® Bivalente BA.1, da empresa Pfizer Brasil Ltda., considerando a Resolução de Diretoria Colegiada - RDC nº 475, de 10 de março de 2021, que estabelece os procedimentos e requisitos para submissão de pedido de autorização temporária de uso emergencial (AUE) de medicamentos e vacinas para COVID-19 para o enfrentamento da emergência de saúde pública de importância nacional decorrente do surto do novo coronavírus (SARS-CoV-2).

De acordo com a GFARM, o Plano de Gerenciamento de Risco apresentado pela empresa está em conformidade com os requisitos regulatórios de Farmacovigilância e de autorização temporária de uso emergencial.

A GFARM pontuou que a empresa irá monitorar mudanças no perfil benefício-risco por meio de atividades de Farmacovigilância de rotina como atividades de detecção e gerenciamento de sinais de segurança. Adicionalmente, no período de pós-autorização, também serão implementadas atividades de intensificação da Farmacovigilância, tais como:

- Notificação de eventos adversos graves em até 24 horas à Anvisa em conformidade com a RDC nº 475/2021. Essas notificações serão enviadas pelo sistema eletrônico de notificações de eventos adversos a medicamentos e vacinas – VigiMed.

- Encaminhamento do Relatório Periódico de Avaliação Benefício-Risco (RPBR), no formato estabelecido pela Instrução Normativa - IN nº 63, de 22 de julho de 2020, que “dispõe sobre o RPBR a ser submetido à Anvisa por Detentores de Registro de Medicamento de uso humano”, em periodicidade estabelecida pela Anvisa. Complementarmente à esta medida, a empresa também enviará um sumário mensal das notificações de eventos adversos recebidos.

- Disponibilização das bulas aprovadas no website da empresa, contribuindo para a comunicação do risco.

- Realização de estudos pós-autorização, a fim de monitorar o perfil benefício-risco da vacina.

2.2.2. Da avaliação da vacina bivalente BA4/BA5

A Gerência de Farmacovigilância emitiu o PARECER Nº 5/2022/SEI/GFARM/DIRE5/ANVISA (2124717) e o Parecer Público 2124870.

De acordo com a GFARM a análise contemplou a avaliação do Plano de Gerenciamento de Risco [USO EMERGENCIAL], Versão 7.0 da vacina Comirnaty® Bivalente BA.4/BA.5, da empresa Pfizer Brasil Ltda., considerando a Resolução de Diretoria Colegiada - RDC nº 475, de 10 de março de 2021, que estabelece os procedimentos e requisitos para submissão de pedido de autorização temporária de uso emergencial (AUE) de medicamentos

e vacinas para COVID-19 para o enfrentamento da emergência de saúde pública de importância nacional decorrente do surto do novo coronavírus (SARS-CoV-2).

Conforme pontuado pela GFARM, o Plano de Gerenciamento de Risco apresentado pela empresa Pfizer Brasil Ltda. se apresenta em conformidade com os requisitos regulatórios de Farmacovigilância e de autorização temporária de uso emergencial.

Assim como para a vacina Bivalente BA1, a empresa também irá monitorar mudanças no perfil benefício-risco por meio de atividades de Farmacovigilância de rotina como atividades de detecção e gerenciamento de sinais de segurança. Adicionalmente, no período de pós-autorização, também serão implementadas atividades de intensificação da Farmacovigilância, tais como:

- Notificação de eventos adversos graves em até 24 horas à Anvisa em conformidade com a RDC nº 475/2021. Essas notificações serão enviadas pelo sistema eletrônico de notificações de eventos adversos a medicamentos e vacinas – VigiMed.
- Encaminhamento do Relatório Periódico de Avaliação Benefício-Risco (RPBR), no formato estabelecido pela Instrução Normativa - IN nº 63, de 22 de julho de 2020, que “dispõe sobre o RPBR a ser submetido à Anvisa por Detentores de Registro de Medicamento de uso humano”, em periodicidade estabelecida pela Anvisa. Complementarmente à esta medida, a empresa também enviará um sumário mensal das notificações de eventos adversos recebidos.
- Disponibilização das bulas aprovadas no website da empresa, contribuindo para a comunicação do risco.
- Realização de estudos pós-autorização, a fim de monitorar o perfil benefício-risco da vacina.

Assim, de acordo com a documentação avaliada, a GFARM concluiu que o Plano de Gerenciamento de Risco [USO EMERGENCIAL], Versão 7.0, da vacina Comirnaty@ Bivalente BA.4/BA.5, da empresa Pfizer Brasil Ltda., no âmbito dos requisitos de Farmacovigilância, se apresenta em conformidade com a RDC nº 475/2021, o Guia nº 42/2020, a RDC nº 406/2020 e a IN nº 63/2020. Desta forma, as medidas adotadas para o gerenciamento de risco da vacina parecem ser compatíveis para o perfil de segurança conhecido até o momento.

2.3. Gerência-Geral de Inspeção e Fiscalização Sanitária - GGFIS

2.3.1. Da avaliação da vacina bivalente BA1

A Gerência de Inspeção e Fiscalização Sanitária (GGFIS) emitiu o PARECER Nº 5/2022/SEI/COINS/GIMED/GGFIS/DIRE4/ANVISA (2086733), em que relata ter avaliado a seguinte documentação:

- Lista contendo todos os locais onde a vacina está ou será fabricada, e as seguintes documentações relacionadas às Boas Práticas de Fabricação (BPF) do(s) local(is) de fabricação:
 - Arquivo Mestre de Planta (AMP) ou Site Master File (SMP);
 - Relatório de inspeção emitido por autoridade participante do PIC/S;
 - Validação de processo;
 - Gerenciamento de risco com relação à contaminação cruzada decorrente da inclusão do produto na linha.
- Certificado de Boas Práticas de Fabricação para as empresas fabricantes, conforme Art. 8º, parágrafo 2º da RDC nº 688/2022.

De acordo com a GGIFS, a cadeia produtiva da vacina bivalente Comirnaty@ BA1 contempla as seguintes unidades fabris:

	Empresas	CBPF Anvisa
Plantas envolvidas na fabricação do Insumo Farmacêutico Ativo (IFA)	Biontech Manufacturing Marburg GmbH, Marburg, Alemanha (A.0001497) - Emil-von-Behring-Strasse 76, Gebaude H 28 und H30, 35041, Marburg, Alemanha	RE nº 1613, de 20/04/21 – Exp. 1392726/21-2 RE nº 3242, de 29/09/2022 – inclusão do insumo farmacêutico ativo biológico RNAm codificando a proteína Spike do vírus SARS-CoV-2 (cepas original tozinameran e BA.1.1.529 riltozinameran) - Exp. 4626032/22-2 (http://www.in.gov.br/web/dou/-/resolucao-re-n-3.242-de-29-de-setembro-de-2022-433301594)
	Pfizer Ireland Pharmaceuticals (A.000635) - Grange Castle Business Park, Clondalkin, Dublin 22, Irlanda	RE nº 1.533, de 11/05/22 e RE nº 2.470 de 01/08/22 – Exp. 4531919/21-1 RE nº 3242, de 29/09/2022 – inclusão do insumo farmacêutico ativo biológico RNAm codificando a proteína Spike do vírus SARS-CoV-2 (cepas original tozinameran e BA.1.1.529 riltozinameran) - Exp. 4625480/22-1 (http://www.in.gov.br/web/dou/-/resolucao-re-n-3.242-de-29-de-setembro-de-2022-433301594)
	Wyeth Biopharma Division of Wyeth Pharmaceuticals LLC, Andover, EUA (A.000633) - One Burt Road, Andover, Massachusetts (MA) 01810, EUA	RE nº 1.644/ANVISA de 23/05/22 – Exp. 4487614/21-0 RE nº 3242, de 29/09/2022 – inclusão do insumo farmacêutico ativo biológico RNAm codificando a proteína Spike do vírus SARS-CoV-2 (cepas original tozinameran e BA.1.1.529 riltozinameran) - Exp. 4625771/22-6 (http://www.in.gov.br/web/dou/-/resolucao-re-n-3.242-de-29-de-setembro-de-2022-433301594)
	Biontech Manufacturing Marburg GmbH, Marburg,	RE nº 1614/ANVISA de

Plantas envolvidas na fabricação do Produto Acabado (Produto estéril: suspensão injetável)	Alemanha (A.0001497) - Emil-von-Behring-Strasse 76, Gebaude H 28 und H30, 35041, Marburg, Alemanha	22/04/2021 - Produtos estéreis: Suspensões com Preparação Asséptica (formulação). Exp.: 1458138/21-6
	Pfizer Manufacturing Belgium NV, Puurs, Bélgica (A.000493) - RIJKSWEG, 12, PUURS, 2870, Puurus, Bélgica	RE n° 4.148/ANVISA de 08/11/2021 - Produtos estéreis: Pós Liofilizados; Soluções Parenterais de Pequeno Volume com Esterilização Terminal; Soluções Parenterais de Pequeno Volume com Preparação Asséptica; Suspensões com Preparação Asséptica; Suspensões Parenterais de Pequeno Volume com Esterilização Terminal; Suspensões Parenterais de Pequeno Volume com Preparação Asséptica. Exp.: 1695182/21-9
	Sanofi-Aventis Deutschland GmbH (A.000560), INDUSTRIEPARK HÖCHST-BRÜNINGSTRASSE 50, Alemanha	RE n° 4.635/ANVISA de 13/12/2021 - Produtos estéreis: Suspensões Parenterais de Pequeno Volume com Preparação Asséptica. Exp. 4210157/21-0

De acordo com a documentação avaliada e considerando os CBPFs já emitidos para as plantas fabris envolvidas na produção da vacina, a GGFIS concluiu que as empresas fabricantes atendem aos requerimentos do artigo 8º da RDC nº 688/2022 e o item XIV do Guia nº 42/2020, versão 1, afetos às boas práticas de fabricação, os quais foram minimamente cumpridos para as empresas Biontech Manufacturing Marburg GmbH, Alemanha (IFA e produto acabado), Pfizer Ireland Pharmaceuticals Grange Castle, Irlanda (IFA), Wyeth Biopharma Division of Wyeth Pharmaceuticals LLC, Andover, EUA (IFA), Pfizer Manufacturing Belgium NV, Puurs, Bélgica (Produto acabado) e Sanofi-Aventis Deutschland GmbH, Alemanha (produto acabado).

2.3.2. Da avaliação da vacina bivalente BA4/BA5

A Gerência de Inspeção e Fiscalização Sanitária (GGFIS) emitiu o PARECER Nº 6/2022/SEI/COINS/GIMED/GGFIS/DIRE4/ANVISA (2140460), em que relata ter avaliado a seguinte documentação:

- Lista contendo todos os locais onde a vacina está ou será fabricada, e as seguintes documentações relacionadas às Boas Práticas de Fabricação (BPF) do(s) local(is) de fabricação:

- Arquivo Mestre de Planta (AMP) ou Site Master File (SMP);
- Relatório de inspeção emitido por autoridade participante do PIC/S;
- Validação de processo;
- Gerenciamento de risco com relação à contaminação cruzada decorrente da inclusão do produto na linha; e
- Certificado de Boas Práticas de Fabricação para as empresas fabricantes, conforme Art. 8º, parágrafo 2º da RDC nº 688/2022.

De acordo com a empresa solicitante, a cadeia produtiva da vacina bivalente Comirnaty® BA4/BA5 contempla as seguintes unidades fabris:

Plantas envolvidas na fabricação do Insumo Farmacêutico Ativo (IFA)		
Empresas	Responsabilidades	CBPF Anvisa
Biontech Manufacturing Marburg GmbH, Marburg, Alemanha (A.0001497) - Emil-von-Behring-Strasse 76, Gebaude H 28 und H30, 35041, Marburg, Alemanha	Fabricação da substância ativa (transcrição in vitro, digestão por DNase I e Proteinase K, ultrafiltração/diafiltração (UFDF), dispensação da DS). Testes de liberação e estabilidade (Composição, Teor, Pureza, Impurezas relacionadas ao processo, Segurança).	RE n° 1613, de 20/04/21 - Exp. 1392726/21-2 Inclusão de IFA exp. 4725319/22-8 (RESOLUÇÃO-RE Nº 3.577, DE 27 DE OUTUBRO DE 2022, DOU de 31/10/2022).
Pfizer Ireland Pharmaceuticals (A.000635) - Grange Castle Business Park, Clondalkin, Dublin 22, Irlanda	Fabricação da substância ativa (transcrição in vitro, digestão por DNase I e Proteinase K, ultrafiltração/diafiltração (UFDF), dispensação da DS). Testes de liberação e estabilidade (Composição, Teor, Pureza, Impurezas relacionadas ao processo, Segurança).	RE n° 1.533, de 11/05/22 e RE n° 2.470 de 01/08/22 - Exp. 4531919/21-1 Inclusão de IFA exp. 4725685224 (RESOLUÇÃO-RE Nº 3.577, DE 27 DE OUTUBRO DE 2022, DOU de 31/10/2022).
Wyeth Biopharma Division of Wyeth Pharmaceuticals LLC,	Fabricação da substância ativa (transcrição in vitro, digestão por DNase I e Proteinase K, ultrafiltração/diafiltração (UFDF), dispensação	RE n° 1.644/ANVISA de 23/05/22 - Exp. 4487614/21-0 Inclusão de IFA exp. 4725685224

Andover, EUA (A.000633) - One Burt Road, Andover, Massachusetts (MA) 01810, EUA	da DS). Testes de liberação e estabilidade (Composição, Teor, Identidade, Pureza, Impurezas relacionadas ao processo, Segurança).	ue 4726488228 exp. (RESOLUÇÃO-RE Nº 3.577, DE 27 DE OUTUBRO DE 2022, DOU de 31/10/2022)
--	--	---

Plantas envolvidas na fabricação do Produto Acabado (Produto estéril: suspensão injetável)		
Empresas	Responsabilidades	CBPF Anvisa
Biontech Manufacturing Marburg GmbH, Marburg, Alemanha (A.0001497) - Emil-von-Behring-Strasse 76, Gebaude H 28 und H30, 35041, Marburg, Alemanha	Produção de LNP e formulação do produto a granel Testes de liberação e estabilidade, incluindo: Tamanho da partícula nanolipídica (LNP), Polidispersidade do LNP, Encapsulamento do RNA, Conteúdo de RNA, Conteúdo de ALC-0315, Conteúdo de ALC- 0159, Conteúdo de DSPC, Conteúdo de Colesterol, Identidades de Lipídios, Integridade do RNA, Endotoxina.	Resolução nº 1614/ANVISA de 22/04/2021 - (FORMULAÇÃO) - Exp. 1458138/21-6. Produtos estéreis: Suspensões com Preparação Asséptica (formulação).
Pfizer Manufacturing Belgium NV, Puurs, Bélgica (A.000493) - RIJKSWEG, 12, PUURS, 2870, Puurs, Bélgica	Produção de LNP e formulação do produto a granel Envase e embalagem (fill and finish) Embalagem Primária Embalagem Secundária Testes de liberação e estabilidade, incluindo: Aparência, Aparência (Partículas Visíveis), Partículas Subvisíveis, pH, Osmolalidade, Tamanho do LNP, Polidispersidade do LNP, Encapsulamento do RNA, Conteúdo de RNA, Conteúdo de ALC-0315, Conteúdo de ALC- 0159, Conteúdo de DSPC, Conteúdo de Colesterol, Conteúdo da Embalagem, Identidades de Lipídios, Integridade do RNA, Endotoxina, Esterilidade, Incursão de Corante.	Resolução nº 4148/ANVISA de 08/11/2021 - Exp. 1695182/21-9. Produtos estéreis: Pós Liofilizados; Soluções Parenterais de Pequeno Volume com Esterilização Terminal; Soluções Parenterais de Pequeno Volume com Preparação Asséptica; Suspensões com Preparação Asséptica; Suspensões Parenterais de Pequeno Volume com Esterilização Terminal; Suspensões Parenterais de Pequeno Volume com Preparação Asséptica.
Sanofi-Aventis Deutschland GmbH (A.000560), INDUSTRIEPARK HÖCHST- BRÜNINGSTRASSE 50, Alemanha	Envase e embalagem (fill and finish) Embalagem Primária Embalagem Secundária Testes de liberação e estabilidade, incluindo: Aparência, Aparência (Partículas Visíveis), Partículas Subvisíveis, pH, Osmolalidade, Conteúdo da Embalagem, Esterilidade.	Resolução nº 4635/ANVISA de 13/12/2021 - Exp. 4210157/21-0. Produtos estéreis: Suspensões Parenterais de Pequeno Volume com Preparação Asséptica.
Allergopharma GmbH & Co KG, Alemanha (A.001528) - Hermann- Körner-Straße 52 21465 Reinbek Alemanha	Produção de LNP e formulação do produto a granel	Resolução nº 2629/ANVISA de 15/08/2022 - Exp. 3126434/21-5 (Produtos estéreis (Granel): Suspensões Parenterais de Pequeno Volume com Preparação Asséptica)
Mibe GmbH Arzneimittel, Alemanha (A.001481) - Münchener Straße 15 06796 Brehna Alemanha	Envase e embalagem (fill and finish) Embalagem Primária Embalagem Secundária Testes de liberação e estabilidade, incluindo: Aparência, Aparência (Partículas Visíveis), Partículas Subvisíveis, pH, Osmolalidade, Tamanho do LNP, Polidispersidade do LNP, Encapsulamento do RNA, Conteúdo de RNA, Conteúdo de ALC-0315, Conteúdo de ALC- 0159, Conteúdo de DSPC, Conteúdo de Colesterol, Conteúdo da Embalagem, Identidades de Lipídios, Integridade do RNA, Endotoxina,	Resolução nº 759/ANVISA de 18/02/2021 - Exp. 0511773/21-8 alterada pela Resolução nº 2292/ANVISA de 14/06/2021 - Produtos Estéreis: Suspensões Parenterais de Pequeno Volume com Preparação Asséptica

Após avaliação de toda a documentação relacionada às boas práticas de fabricação da cadeia produtiva, a GGFIS concluiu que os requerimentos da RDC nº 688/2022 e do Guia nº 42/2020, afetos às BPF, foram minimamente cumpridos pelas empresas envolvidas na produção, as quais são: Biontech Manufacturing Marburg GmbH, Alemanha (IFA), Pfizer Ireland Pharmaceuticals Grange Castle, Irlanda (IFA), Wyeth Biopharma Division of Wyeth Pharmaceuticals LLC, Andover, EUA (IFA), Pfizer Manufacturing Belgium NV, Puurs, Bélgica (Produto acabado), Sanofi-Aventis Deutschland GmbH, Alemanha (produto acabado), Allergopharma GmbH & Co KG (produto acabado) e Mibe GmbH Arzneimittel, Alemanha (produto acabado), integrantes da cadeia produtiva da vacina contra a COVID-19 bivalente Comirnaty® BA.4/BA.5.

Caso haja aprovação desta autorização de uso emergencial pela Diretoria Colegiada, a GGFIS recomendou que seja solicitada apresentação do relatório de validação do site fabril Biontech Manufacturing Marburg GmbH, Alemanha, quando concluído, no processo de certificação nº 25351.339219/2021-80, uma vez que a referida validação ainda se encontra em andamento.

Assim, a GGFIS se posicionou favorável à Autorização de Uso Emergencial da vacina contra COVID-19 Comirnaty bivalente BA.4/BA.5 para o combate à pandemia de COVID-19.

3. Da Análise Técnica da Segunda Diretoria - DIRE 2

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

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

A COVID-19 é causada pelo SARS-CoV-2, um vírus zoonótico que emergiu como patógeno humano na China e se espalhou rapidamente pelo mundo pela alta transmissibilidade entre as pessoas. O quadro mais comum da COVID-19 é de tosse e febre, podendo haver alterações nas radiografias de tórax com a aparência nos pulmões de opacidades em vidro fosco, ou sombras irregulares. No entanto, muitos pacientes não apresentam febre ou alterações radiográficas e as infecções podem ser assintomáticas, o que é relevante para o controle da transmissão. Em pacientes sintomáticos, a progressão da doença pode levar à síndrome de angústia respiratória aguda, o que exige hospitalização, ventilação mecânica, podendo progredir a uma subsequente falência múltipla de órgãos e morte.

No momento dessa avaliação o controle da pandemia de COVID-19 continua sendo um significativo desafio para a saúde pública mundial, para o qual uma vacina profilática, incluindo uma dosagem de reforço, é uma medida de mitigação necessária e crítica em todos os grupos etários que podem tomar a vacina.

Desde o início da pandemia o vírus SARS-CoV-2 tem evoluído, produzindo diversas novas variantes. Conforme observado em outros países do mundo, o Brasil também está vivenciando a circulação de diferentes variantes de preocupação para o SARS-CoV2, cujos impactos clínicos e capacidade de evasão imunológica apresentam diferentes graus. Globalmente, de janeiro de 2022 a novembro de 2022, a variante de preocupação detectada mais frequentemente foi a Ômicron, representando 99,1% das sequências identificadas no Brasil, conforme publicado pelo GISAID, consultado em 16/11/2022 (<https://gisaid.org/hcov19-variants/>).

A epidemiologia da COVID-19 continua a mudar e ainda há uma incerteza considerável em relação à probabilidade, momento e gravidade potencial de qualquer onda futura do novo Coronavírus. É possível que, consistente com outros vírus respiratórios, a incidência da COVID-19 possa aumentar em período sazonais e que novas variantes de preocupação (VOCs) possam surgir.

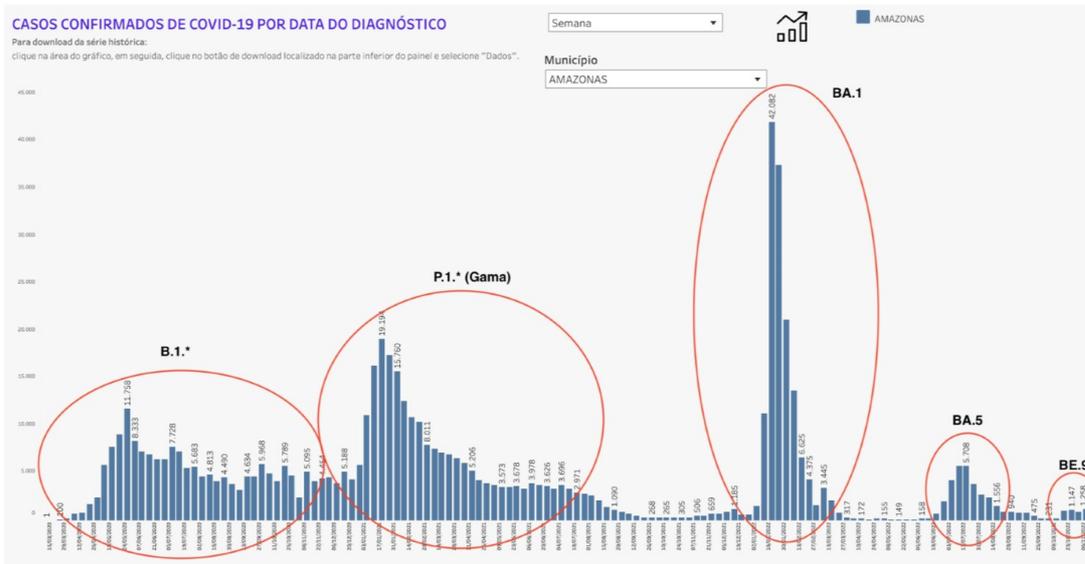
A Ômicron é a variante de preocupação antigenicamente mais distinta do vírus original e possui o mais alto grau de evasão imunológica para as vacinas atuais contra a COVID-19. Recentemente, observou-se o surgimento de subvariantes da Ômicron, principalmente BA.2, BA.4, BA.5, com aumento de sua prevalência, disseminação global e substituição das linhagens descendentes dominantes anteriores BA.1 e BA.1.1, principalmente devido à sua maior transmissibilidade intrínseca e capacidade de evasão imune. O surgimento de uma variante poderá causar aumento no número de casos, internações e óbitos em um país a depender de vários fatores, tais como o nível de imunidade da população, vacinação e da adesão das demais medidas de saúde pública.

O aparecimento das subvariantes BA.4, BA.5, BQ.1.1 e a BE.9, levou a um ressurgimento dos casos de COVID-19 nacional e internacionalmente. Essas subvariantes constituem a maioria dos novos casos de COVID-19. No Brasil, há aumento de casos e internações, especialmente, nos grupos que não receberam a vacinação completa adicionada das doses de reforço.

Embora a Ômicron e suas subvariantes tenham sido amplamente associados a doenças menos graves em comparação com VOCs anteriores, a gravidade das subvariantes BA.4 e BA.5 em comparação com outras subvariantes ainda não está clara e, no momento os dados ainda estão surgindo (<https://doi.org/10.1101/2022.07.25.22277996>).

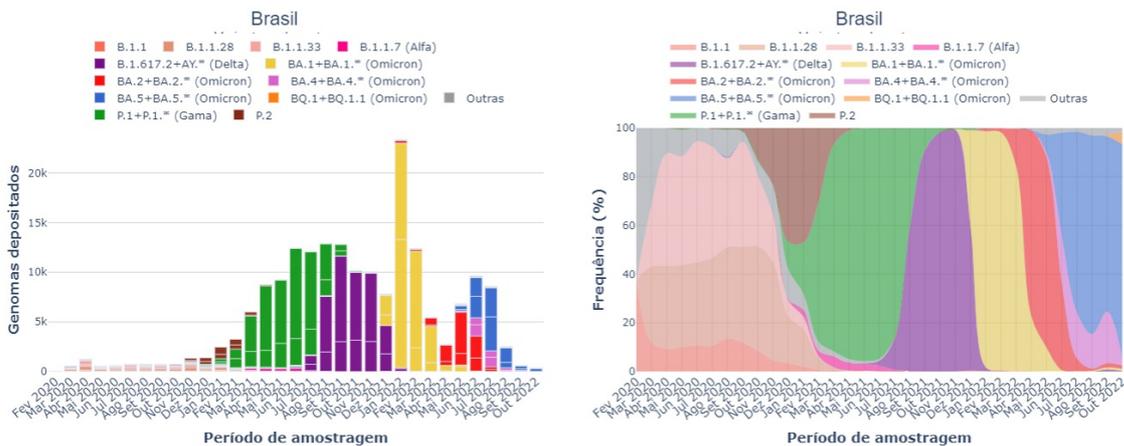
A variante Ômicron demonstrou ser parcialmente evasiva da imunidade conferida pelas vacinas COVID-19 originais ou por uma infecção anterior com uma variante SARS-CoV-2 que surgiu antes da Ômicron. A evasão imune exibida pelas subvariantes BA.4 e BA.5 pode ser maior do que a exibida pelas subvariantes Ômicron anteriores.

Recentemente (12/11/2022) a Rede Genômica Fiocruz divulgou o surgimento de uma nova variante da Ômicron no estado do Amazonas, que seria responsável pelo recente aumento do número de casos naquele estado. Essa nova variante é chamada de BE.9, é a mesma sublinhagem BA.5.3.1, ou seja, é uma subvariante Ômicron da linhagem BA.5. A descrição de mais essa variante pela Rede Genômica Fiocruz reforça a importância continuarem sequenciando o Sars-CoV-2 e estudando sua evolução. Por enquanto pode-se afirmar que as duas subvariantes (BQ.1 e BE.9) compartilham algumas das mesmas mutações, mas que ambas não parecem provocar aumento do número de casos graves (<https://portal.fiocruz.br/es/noticia/rede-genomica-fiocruz-identifica-surgimento-de-nova-variante-da-omicron>).



<https://agencia.fiocruz.br/sites/agencia.fiocruz.br/files/u35/fhcgkjkxoayirp.jpg>

Os dados recentes e atualizados da rede genômica da Fiocruz indicam que a variante BA.5 já foi identificada em todas as 27 Unidades da Federação do Brasil e em seu último relatório, em outubro de 2022, a subvariante BA.5 representavam mais de 70% dos genomas sequenciados.



<https://www.genomahcov.fiocruz.br/dashboard-pt/>

Neste contexto, 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 688 mil vidas, o que nos leva, mais uma vez, solidarizarmos com os familiares das vítimas da COVID-19.

3.1. Um ano e dez meses de vacinação no Brasil

Importante referenciar 17 de janeiro de 2021, dia em que a Diretoria Colegiada da Anvisa deliberou pelas Autorizações de Uso emergencial das primeiras vacinas contra a COVID-19, iniciando a tão esperada vacinação de adultos no Brasil.

Logo em seguida, em 23 de fevereiro de 2021, a vacina Comirnaty (Pfizer) obteve o seu registro definitivo junto à Anvisa.

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

Portanto, as vacinas continuam sendo a melhor medida de saúde pública, as quais ainda oferecem um alto nível de proteção contra o agravamento da doença e hospitalizações, e as pessoas que receberam doses de reforço estão mais protegidas. A Organização Mundial da Saúde relata que as pessoas não vacinadas têm pelo menos 10 vezes mais risco de morte por COVID-19 do que alguém que foi vacinado (<https://www.unicef.org/coronavirus/what-you-need-to-know-covid-vaccine>.)

3.2. Da avaliação feita pelos consultores Ad hoc

As solicitações de autorização de uso emergencial para as vacinas Comirnaty Bivalente BA1 e Comirnaty Bivalente BA4/BA5 foram rigorosamente avaliadas 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 Imunização (SBIIm) e Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia (SBPT), os quais emitiram parecer técnico a respeito do tema, do qual faço alguns destaques:

"O estudo clínico que avaliou uma dose de reforço da vacina bivalente (Original e Omicron BA.1) incluiu participantes maiores que 55 anos de idade. Reações adversas após a administração da vacina bivalente (Original e Omicron

BA.1), como segunda dose de reforço incluíram dor no local da injeção (58,1%), fadiga (49,2%), dor de cabeça (33,6%), dor muscular (22,3%), calafrios (13,0%), dor nas articulações (11,3%), vermelhidão no local da injeção (7,0%), inchaço no local da injeção (6,6%), febre (5,0%), linfadenopatia (0,3%), náusea (0,3%) e mal-estar (0,3%). Não foram observados relatos de eventos adversos graves, no seguimento de até 1 mês após a segunda dose de reforço, em voluntários do grupo que recebeu a vacina Pfizer-BioNTech COVID-19. No grupo que recebeu a vacina bivalente (Original e Omicron BA.1) um voluntário apresentou evento adverso grave (considerado não relacionado à vacina).

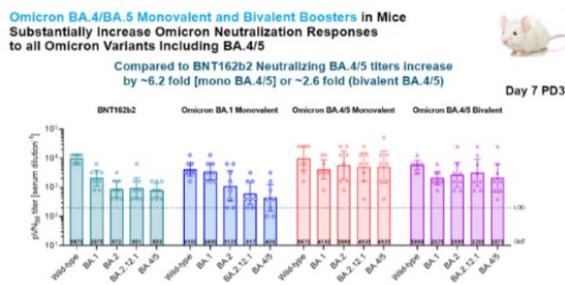
Os títulos médios geométricos (TGM) e sororesponsividade foram avaliados em um mês após a vacinação com a vacina bivalente (Original e Omicron BA.1). A dose de reforço com a vacina bivalente foi administrada de 4,7 a 11,5 meses (mediana de 6,3 meses) após a primeira dose de reforço. A dose de reforço de vacinas PfizerBioNTech COVID-19 foi administrada de 5,3 a 13,1 meses (mediana de 6,3 meses) após a primeira dose de reforço. O objetivo principal do estudo foi avaliar a superioridade em relação ao nível de 50% de títulos de neutralização (NT50) e não inferioridade em relação à taxa de sororesposta [definida como o alcance de um aumento ≥ 4 vezes em relação à linha de base (antes da segunda dose de reforço)] da resposta imune anti-Omicron BA.1 induzida por uma dose da vacina bivalente em relação à resposta provocada por uma dose da vacina Pfizer-BioNTech COVID-19, administrada como segunda dose de reforço em participantes maiores do que 55 anos de idade.

Um objetivo secundário do estudo foi avaliar a não inferioridade em relação ao nível de neutralização NT50 para a cepa original SARS-COV-2 induzida por uma dose da vacina bivalente (Original e Omicron BA.1), em relação à resposta obtida por uma dose de vacina Pfizer-BioNTech COVID-19 dada como segunda dose de reforço. A superioridade do anti-Omicron BA.1 NT50 para a vacina bivalente (Original e Omicron BA.1) em relação à vacina Pfizer-BioNTech COVID-19 foi atendida, pois o limite inferior do IC de 95% para TGM foi >1 . A não inferioridade na neutralização NT50 anti-cepas original para a vacina bivalente, em relação à vacina Pfizer-BioNTech, foi atendida, pois o limite inferior do IC 95% para o TMG foi $>0,67$ e a estimativa da taxa média geométrica foi $\geq 0,8$. A não inferioridade da taxa de sororesposta para a variante Omicron BA.1 com a vacina bivalente (Original e Omicron BA.1) em relação à Vacina Pfizer-BioNTech COVID-19 foi também atingida.

Os dados pré-clínicos e clínicos da vacina bivalente contendo a subvariante Omicron (BA.1) apresentados, demonstraram um perfil de segurança semelhante às demais formulações da vacina Pfizer já licenciadas.

Os dados de imunogenicidade demonstraram não inferioridade em comparação à resposta frente a cepa original e superioridade em relação à Omicron BA.1.

"Em relação à formulação bivalente contendo a variante Omicron BA.4/5 foram apresentados somente os dados pré-clínicos, em modelos animais. Em relação à Vacina bivalente contendo a subvariante Omicron BA.4/5, os estudos pré-clínicos, em modelos animais (camundongos), demonstraram respostas de anticorpos neutralizantes em pseudovírus da vacina bivalente (Original e Omicron BA.4/5) substancialmente superiores contra as diversas sublinhagens de Omicron, em relação às respostas obtidas com a Vacina Pfizer-BioNTech COVID-19.



Os dados pré-clínicos da vacina bivalente contendo a subvariante Omicron (BA.4/5) cumpriram os critérios imunológicos de não inferioridade e de neutralização, com demonstração de respostas superiores contra as diversas sublinhagens de Omicron.

Frente aos dados apresentados pela farmacêutica Pfizer, as Sociedades Brasileiras de Pediatria (SBP), de Imunizações (SBIm), de Infectologia (SBI) e de Pneumologia e Tisiologia (SBPT), após análise e discussão, recomendam a aprovação das vacinas bivalentes candidatas pela Anvisa para doses de reforço, sugerindo, como de costume, que o fabricante deverá manter vigilância de eventos adversos indesejáveis pós-comercialização (fase 4), assim como deve acompanhar os dados de efetividade da vacina nos diferentes cenários epidemiológicos, com avaliação das respostas às variantes atuais e novas, bem como a realização de estudos sobre duração de proteção. Sugerimos também a realização de estudos que possam identificar a possibilidade de coadministração com outras vacinas pediátricas; uso da vacina em esquemas alternativos, e intervalos de doses superiores aos utilizados no estudo."

3.3. Do Cenário Internacional

Destaco que a vacina Comirnaty (Pfizer) Original está aprovada em 144 países e pela Organização Mundial da Saúde, tendo sido amplamente utilizada no Brasil e no mundo.

A vacina Comirnaty Bivalente BA1 está aprovada em 35 países (<https://covid19.trackvaccines.org/vaccines/223/>).

A vacina Comirnaty Bivalente BA4/BA5 está aprovada em 33 países, por exemplo, Canadá, Japão, Reino Unido, EUA, União Europeia, Austrália, Singapura, entre outros (<https://covid19.trackvaccines.org/vaccines/225/>).

A solicitação de uso emergencial da vacina Comirnaty BA1 não foi submetida à agência Americana (FDA), que considerou diretamente a submissão da vacina bivalente com a cepa original de Wuhan e a cepa BA4/5. Na Europa, a autorização da vacina bivalente com a cepa BA1 foi realizada como um pós-registro da atual vacina monovalente Comirnaty e considerando esta vacina bivalente como um produto de transição até a aprovação e

fornecimento da vacina bivalente com a cepa BA4/5.

A EMA (European Medicines Agency) aprovou em 01/09/2022 duas vacinas bivalentes adaptadas com a cepa BA1, a Comirnaty e a Spikevax, como doses de reforço no combate à pandemia de COVID-19.

A EMA destacou em sua decisão que as vacinas originais, Comirnaty e Spikevax, ainda são eficazes na prevenção de doenças graves, hospitalização e morte associadas ao COVID-19 e continuarão a ser usadas em campanhas de vacinação na União Europeia, em particular para vacinação primária (<https://www.ema.europa.eu/en/news/first-adapted-covid-19-booster-vaccines-recommended-approval-eu>).

Em seguida, em 12/09/2022, a EMA também aprovou a vacina Comirnaty bivalente adaptada as variantes BA4 e BA5 Ômicron. O comitê de medicamentos humanos da EMA (CHMP) recomendou a autorização de uma vacina bivalente adaptada visando as subvariantes Omicron BA.4 e BA.5, além da cepa original de SARS-CoV-2. Comirnaty bivalente (Original/Omicron BA.4-5) para uso em pessoas com 12 anos ou mais que receberam pelo menos um esquema primário de vacinação contra COVID-19. Esta vacina é uma versão adaptada da vacina mRNA COVID-19 Comirnaty (Pfizer/BioNTech).

Na sua decisão de recomendar a autorização da Comirnaty bivalente (Original/Omicron BA.4-5), o comitê de medicamentos humanos da EMA levou em conta todos os dados disponíveis sobre a Comirnaty original e as suas vacinas adaptadas, incluindo a [recentemente autorizada](#) vacina adaptada Comirnaty bivalente (Original/Omicron BA.1), bem como vacinas experimentais contra outras variantes de preocupação. O comitê baseou o seu parecer nos dados clínicos disponíveis sobre a Comirnaty bivalente (Original/Omicron BA.1). Segundo a EMA, os estudos clínicos com Comirnaty bivalente (Original/Omicron BA.1) mostraram que a vacina foi mais eficaz no desencadeamento de uma resposta imune contra a subvariante BA.1 do que Comirnaty original, e foi tão eficaz quanto Comirnaty original contra a cepa original do Sars-Cov-2. Os efeitos colaterais foram comparáveis aos observados com a Comirnaty original. Isso também foi apoiado por dados de vacinas em investigação direcionadas a outras variantes que também mostraram perfis de segurança semelhantes e respostas imunes previsíveis contra as respectivas cepas. A opinião do comitê para Comirnaty bivalente (Original/Omicron BA.4-5) também se baseou em dados sobre sua qualidade e processo de fabricação, o que confirmou que ela atende aos padrões de qualidade da União Europeia. Além disso, os dados de imunogenicidade (a capacidade da vacina de desencadear uma resposta imune) em estudos laboratoriais (não clínicos) forneceram evidências de suporte de que Comirnaty bivalente (Original/Omicron BA.4-5) desencadeia imunidade adequada contra as cepas às quais se dirige.

Com base em todos estes dados, o comitê concluiu que é esperado que a Comirnaty bivalente (Original/Omicron BA.4-5) seja mais eficaz do que o Comirnaty original no desencadeamento de uma resposta imune contra as subvariantes BA.4 e BA.5. Espera-se que o perfil de segurança da vacina seja comparável ao da Comirnaty bivalente (Original/Omicron BA.1) e da própria Comirnaty original, para a qual existe uma grande quantidade de dados disponíveis. Os estudos clínicos com Comirnaty bivalente (Original/Omicron BA.4-5) estão em andamento e o comitê receberá os dados clínicos à medida que forem sendo gerados (<https://www.ema.europa.eu/en/news/adapted-vaccine-targeting-ba4-ba5-omicron-variants-original-sars-cov-2-recommended-approval>).

A Agência Reguladora Americana (FDA) aprovou, em 30/08/2022, a vacina Comirnaty bivalente (BA4/BA5) para uso como dose única de reforço por pelo menos dois meses após vacinação primária ou de reforço em indivíduos a partir de 12 anos de idade. A FDA baseou sua decisão na totalidade das evidências disponíveis, incluindo dados de segurança e eficácia extensivos para cada uma das vacinas monovalentes de mRNA COVID-19; dados de segurança e imunogenicidade obtidos de um estudo clínico com a vacina bivalente da linhagem BA.1; e dados não clínicos usando uma vacina bivalente que continha mRNA da cepa original e mRNA em comum entre os BA. 4 e linhagens BA.5 da variante Ômicron (<https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/coronavirus-covid-19-update-fda-authorizes-moderna-pfizer-biontech-bivalent-covid-19-vaccines-use>).

Dados que suportaram a vacina Comirnaty bivalente incluíram a avaliação da eficácia de uma dose única de reforço da vacina Pfizer-BioNTech COVID-19, bivalente para indivíduos com 12 anos de idade ou mais. A FDA analisou dados de resposta imune entre aproximadamente 600 adultos com mais de 55 anos de idade que receberam anteriormente uma série primária de 2 doses e uma dose de reforço com a vacina monovalente Pfizer-BioNTech COVID-19. Esses participantes receberam uma segunda dose de reforço da vacina monovalente Pfizer-BioNTech COVID-19 ou da vacina bivalente experimental COVID-19 da Pfizer-BioNTech (original e Ômicron BA.1 de) 4,7 a 13,1 meses após a primeira dose de reforço. Após um mês, a resposta imune contra BA.1 dos participantes que receberam a vacina bivalente foi melhor do que a resposta imune daqueles que receberam a vacina monovalente Pfizer-BioNTech COVID-19. A segurança de uma dose única de reforço da vacina bivalente para COVID-19 da Pfizer-BioNTech para indivíduos com 12 anos de idade ou mais é baseada em dados de segurança de um estudo clínico que avaliou uma dose de reforço da vacina bivalente COVID-19 experimental da Pfizer-BioNTech (original e Ômicron BA.1), dados de segurança de ensaios clínicos que avaliaram a vacinação primária e de reforço com a vacina monovalente Pfizer-BioNTech COVID-19 e dados de segurança pós-comercialização com a vacina monovalente Pfizer-BioNTech COVID-19. A FDA considerou que os dados de segurança acumulados com a vacina bivalente (original e Ômicron BA.1) e com a vacina monovalente Pfizer-BioNTech COVID-19 são relevantes para a vacina Pfizer-BioNTech COVID 19, bivalente porque essas vacinas são fabricadas usando o mesmo processo (<https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/coronavirus-covid-19-update-fda-authorizes-moderna-pfizer-biontech-bivalent-covid-19-vaccines-use>).

Em 07 de outubro de 2022, a Health Canada aprovou como dose de reforço bivalente Pfizer-BioNTech Comirnaty® Ômicron BA.4/BA.5 em indivíduos com idade igual ou superior a 12 anos. Também está aprovada como dose de reforço bivalente Pfizer-BioNTech Comirnaty® Ômicron BA.1 em indivíduos com 12 anos ou mais. Segundo a autoridade do Canadá, a aprovação regulamentar para a dose de reforço Comirnaty bivalente BA.4/BA.5 baseia-se nos dados clínicos obtidos da vacina bivalente BA.1. <https://www.canada.ca/en/health-canada/services/drugs-health-products/covid19-industry/drugs-vaccines-treatments/vaccines/pfizer-biontech.html> e <https://www.canada.ca/en/health-canada/news/2022/10/health-canada-authorizes-covid-19-vaccine-booster-targeting-the-omicron-ba4ba5-subvariants.html>

Em 25 de outubro de 2022, a Autoridade de Ciências da Saúde (HSA) de Singapura autorizou a vacina bivalente Comirnaty BA.4/BA.5 para ser aplicada como dose de reforço. Na sua decisão a HSA indicou que as vacinas bivalentes fornecem uma imunidade mais ampla e melhor proteção contra o vírus SARS-CoV-2. A HSA também apontou que resultados adicionais são esperados à medida que os estudos avançam e continuam a gerar mais dados. Consideraram que os dados de segurança dos estudos clínicos mostraram que a vacina bivalente foi geralmente bem tolerada e o perfil de segurança foi consistente com o que é conhecido para a vacina original, para a qual está disponível uma grande quantidade de dados de segurança. Segundo HSA, os eventos adversos foram em sua maioria leves a moderados, como dor e/ou sensibilidade no local da injeção, fadiga, dor de cabeça e dor muscular. Essas reações geralmente estão associadas a vacinas e são esperadas como parte

da resposta natural do organismo para aumentar a imunidade contra a COVID-19. Eles geralmente resolvem por conta própria e dentro de alguns dias (<https://www.hsa.gov.sg/announcements/press-release/hsa-auth-pfizer-bivalent>).

Em 09 de novembro de 2022, a Agência Reguladora de Medicamentos e Produtos de Saúde do Reino Unido (MHRA) aprovou para dose de reforço a vacina COVID bivalente da Pfizer/BioNTech que tem como alvo a cepa original de SARS-CoV-2 e as subvariantes, Ômicron BA.4 e BA.5. Na publicação, o MHRA informou que as vacinas bivalentes possuem efeitos adversos semelhantes aos observados nas outras versões da vacina, sendo eles tipicamente leves e auto superados, sem novas preocupações de segurança identificadas (<https://www.gov.uk/government/news/second-pfizerbiontech-bivalent-covid-19-booster-vaccine-approved-by-uk-medicines-regulator>).

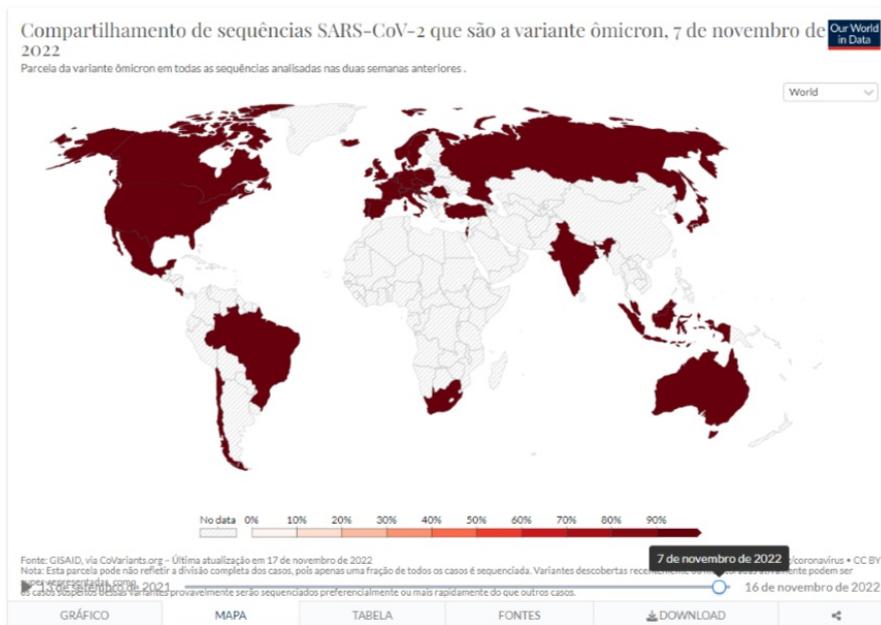
Na publicação de 11 de novembro de 2022, o Centro de Controle e Prevenção de Doenças- CDC/EUA informou que as doses de reforço com a vacina bivalente COVID-19 podem melhorar a proteção contra sublinhagens Ômicron do SARS-CoV-2, estas vacinas são importantes para proteger contra a COVID-19, particularmente entre as pessoas que estão em risco aumentado de doença grave e morte (<https://www.cdc.gov/mmwr/volumes/71/wr/mm7145a2.htm>).

Em 15 de novembro de 2022, a Austrália recomendou o uso da vacina bivalente Pfizer (Original/Ômicron BA.1). Na divulgação dessa decisão, o Grupo Consultivo Técnico Australiano sobre Imunização (ATAGI) também publicou que todas as doses de vacina de reforço de mRNA COVID-19 (bivalente e original) resultam em uma melhora na resposta imune contra subvariantes Ômicron BA.1 e BA.4/BA.5. A ATAGI espera que a inclusão da BA.1 no portfólio de vacina bivalente, forneça uma proteção maior em comparação com vacinas ancestrais contra subvariantes Ômicron atuais e futuras, como BQ.1 e XBB, embora ainda não haja dados publicados para demonstrar isso (<https://www1.racgp.org.au/newsq/clinical/second-bivalent-booster-receives-atagi-recommendat>).

Segundo a ATAGI, um ensaio clínico entre pessoas com mais de 55 anos demonstrou que a vacina bivalente da Pfizer induz um nível modestamente mais alto de resposta de anticorpos contra as subvariantes BA.1 e BA.4/5 em comparação com a vacina Comirnaty original, quando usada como uma segunda dose de reforço. Contudo, não há dados objetivos para traduzir isso diretamente em proteção clínica (<https://www.health.gov.au/news/atagi-recommendations-on-use-of-the-pfizer-bivalent-originalomicron-ba1-covid-19-vaccine>).

3.4. Destaque de dados epidemiológicos

Como temos observado, a variante Ômicron é capaz de infectar pessoas com o esquema vacinal completo, assim como as que foram previamente infectadas por outras variantes.

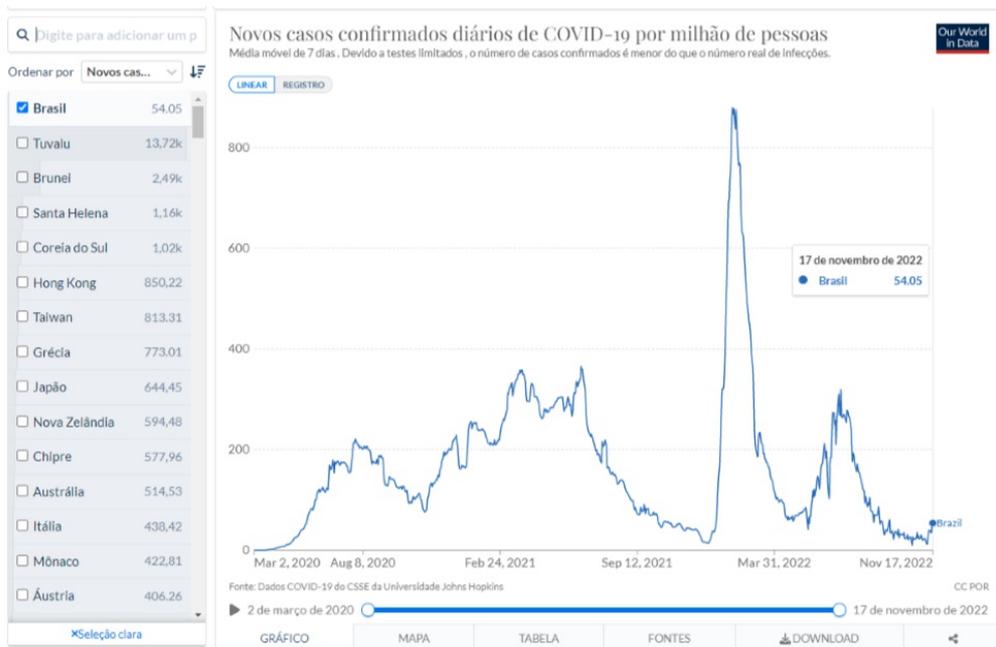


Fonte: <https://ourworldindata.org/grapher/covid-cases-omicron?country=GBR~FRA~BEL~DEU~ITA~ESP~USA~ZAF~BWA~AUS>

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

A contaminação com as subvariantes BA.4/BA.5 foi crescente no verão de alguns países do hemisfério norte e ainda está por trás da maioria das infecções em todo o mundo, mas as novas subvariantes da Ômicron estão ganhando força, com centenas delas sendo rastreadas por cientistas.

Nas últimas semanas o número de casos confirmados de COVID-19 tem mostrado aumento, e, neste contexto, é possível que no Brasil ocorra também o aumento de hospitalizações, tornando essencial a estratégia de ampliar a vacinação de reforço e a disponibilização de mais vacinas, incluindo as bivalentes que promovam uma resposta imune mais específica.

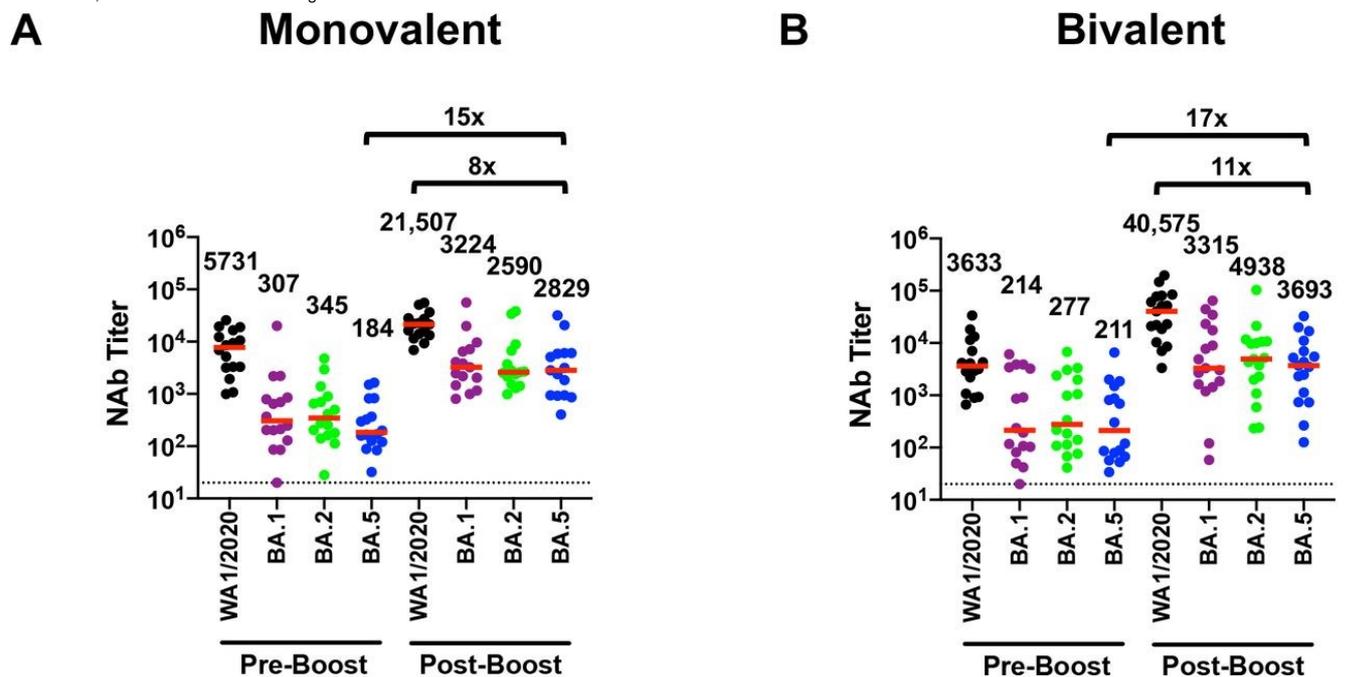


Fonte: <https://ourworldindata.org/coronavirus/country/brazil>

3.5. Destaque de alguns dados da literatura científica

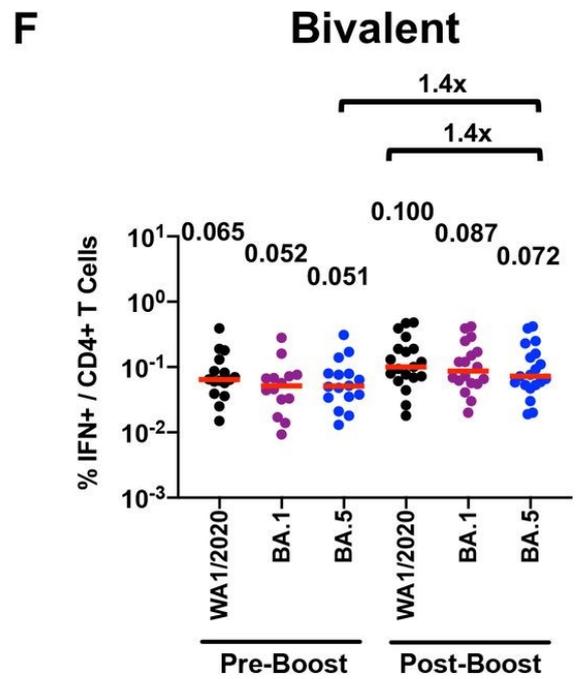
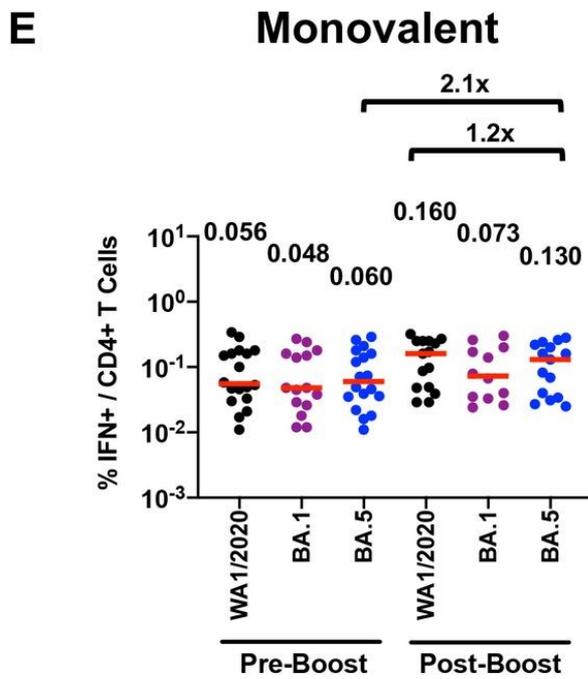
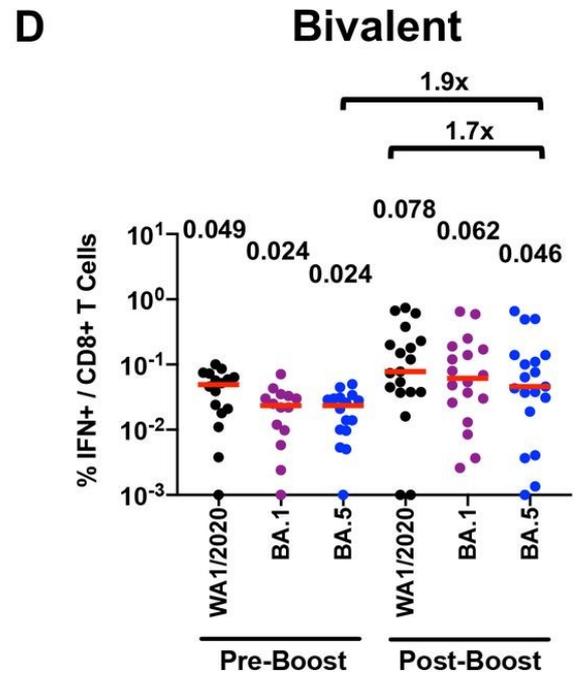
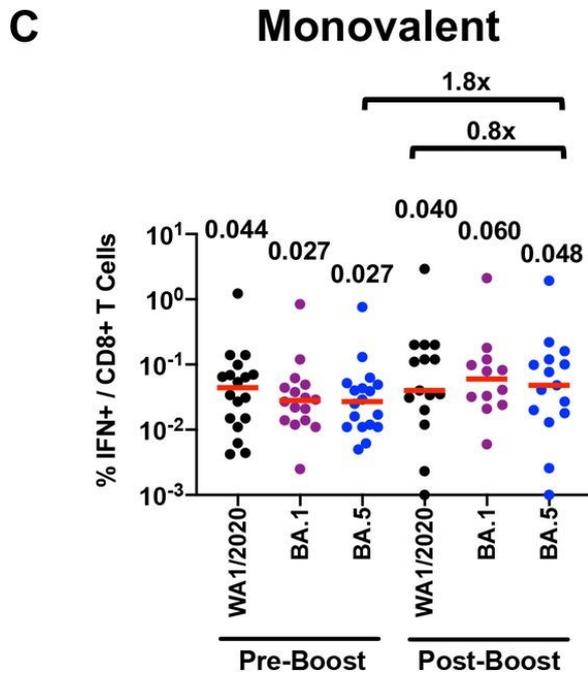
Vários estudos estão sendo realizados de forma independente por investigadores de diferentes instituições com a finalidade de avaliar se as vacinas atualmente em uso são eficientes contra a variante Ômicron, bem como comparar o desempenho das vacinas bivalentes.

De acordo com um estudo publicado ainda na fase de pré-print, "Immunogenicity of the BA5 bivalent mRNA Vaccine Booster", pode-se observar que como quarta dose, tanto o grupo que recebeu a vacina monovalente original como o grupo de recebeu a vacina bivalente, tiveram aumento nos títulos de anticorpos BA.5 Nab com uma ligeira diferença a favor da vacina bivalente, conforme demonstrado na figura abaixo.



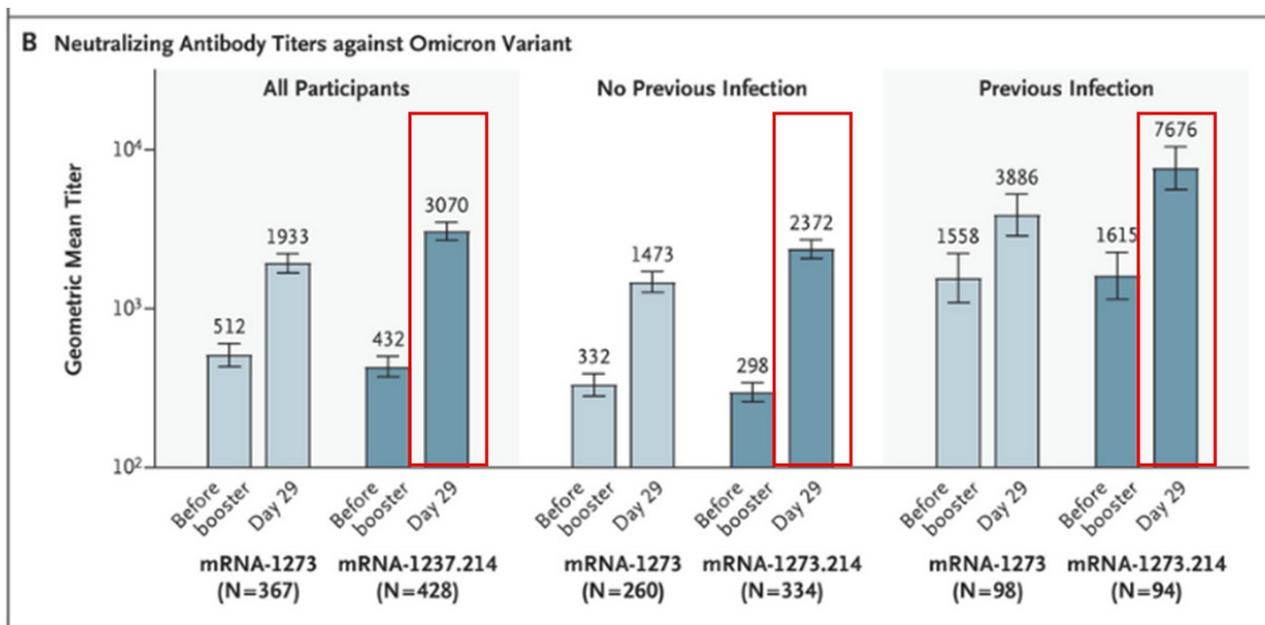
Fonte: <https://www.biorxiv.org/content/10.1101/2022.10.24.513619v1.full>

Ainda neste mesmo estudo, percebe-se que a resposta celular T CD8+ bem como a de células T CD4+ teve um aumento modesto, porém muito similar entre a vacina monovalente e bivalente, como mostram as figuras abaixo:



Fonte: <https://www.biorxiv.org/content/10.1101/2022.10.24.513619v1.full>

Outro estudo que avaliou a resposta imune de uma vacina bivalente contendo a cepa Ômicron BA1, demonstrou o aumento dos títulos de anticorpos neutralizantes contra a cepa Ômicron BA1 específica, conforme pode-se visualizar na figura abaixo:



Fonte: <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa2208343>

Na publicação da The Lancet que tratou da eficácia das vacinas COVID-19 contra hospitalização com sublinhagens Ômicron BA.4 e BA.5, na Inglaterra, os dados fornecem evidências tranquilizadoras da proteção conferida pelas vacinas atuais contra doenças graves com BA.4 e BA.5 ([https://www.thelancet.com/journals/lanape/article/PIIS2666-7762\(22\)00233-2/fulltext#:~:text=In%20those%20who%20had%20received.for%20BA.2%20\(Supplementary%20Table\)](https://www.thelancet.com/journals/lanape/article/PIIS2666-7762(22)00233-2/fulltext#:~:text=In%20those%20who%20had%20received.for%20BA.2%20(Supplementary%20Table).)).

Como pode-se perceber, de acordo com os dados publicados na literatura científica, as vacinas atuais ainda demonstram eficácia na indução de resposta imune e prevenção de casos graves da COVID-19. Contudo, as vacinas bivalentes atualizadas para a variante Ômicron se apresentam como mais uma ferramenta que pode ser incorporada na estratégia de vacinação já existente, ampliando os imunobiológicos utilizados no combate à pandemia da COVID-19.

3.5.1. Das vacinas monovalentes

As evidências mostraram uma redução da eficácia das vacinas COVID-19 atualmente disponíveis contra Ômicron em comparação com a eficácia observada com as variantes anteriores.

A eficácia contra infecção por Ômicron após uma primeira dose de reforço de uma vacina original de mRNA COVID-19 também diminui ao longo do tempo como mostra os estudos publicados. No entanto, os dados atuais também apontam que as vacinas originais contra a COVID-19 continuam a fornecer proteção significativa contra doenças graves e óbitos (https://assets.publishing.service.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/1083443/Vaccine-surveillance-report-week-24.pdf; <https://www.inspq.qc.ca/covid-19/vaccination/efficacite-omicron> e <https://www.canada.ca/en/public-health/services/immunization/national-advisory-committee-on-immunization-naci/recommendations-use-bivalent-omicron-containing-mrna-covid-19-vaccines.html#fn16>).

Estudos de efetividade realizados no Canadá e Israel com as vacinas monovalentes demonstraram proteção adicional em comparação com um primeiro reforço, inclusive contra doenças graves. No entanto, a duração desta proteção aumentada de uma segunda dose de reforço é atualmente desconhecida (<https://doi.org/10.1101/2022.02.15.22270948> e <https://www.canada.ca/en/public-health/services/immunization/national-advisory-committee-on-immunization-naci/recommendations-use-bivalent-omicron-containing-mrna-covid-19-vaccines.html#fn23>).

Segundo a autoridade da Austrália, indivíduos elegíveis podem receber uma vacina bivalente ou original COVID-19, ou seja, a vacina que estiver disponível para eles. Para a ATAGI, ambas as vacinas bivalentes e originais resultam em melhora da resposta imune contra as subvariantes da Ômicron.

Reitero que não devemos esquecer a importância de se alcançar uma cobertura alta e equitativa com uma série de vacinação primária contra a COVID-19, a qual deve continuar sendo a mais alta prioridade. O uso das vacinas autorizadas são fundamentais para reduzir a morbidade e mortalidade relacionadas à COVID-19, inclusive em faixas etárias mais jovens com menor cobertura vacinal. Enfatizo a importância de garantir a equidade global no acesso às vacinas COVID-19 para a prevenção das complicações da doença em pessoas vulneráveis e para a mitigação do surgimento de novas variantes do SARS-CoV-2.

Outro ponto a considerar é que as vacinas monovalentes autorizadas, de outras tecnologias, também são importantes para a vacinação primária e de dose de reforço, especialmente para os indivíduos contraindicados a receber uma vacina de mRNA.

Assim, pelos dados avaliados, considero que os indivíduos elegíveis para uma dose de reforço, particularmente aqueles em grupos com maior risco de resultados graves da COVID-19, não devem atrasar sua vacinação planejada para aguardar o acesso a vacina bivalente, pois todas as vacinas de reforço aprovadas ajudam a melhorar a proteção obtida com as doses anteriores da vacina e ajudam a fornecer proteção contra o adoecimento grave e os óbitos por COVID-19 (<https://www.gov.uk/government/news/second-pfizerbiontech-bivalent-covid-19-booster-vaccine-approved-by-uk-medicines-regulator>).

3.5.2. Dos benefícios potenciais das vacinas bivalentes

O objetivo de uma vacinação de reforço bivalente é expandir a resposta imune específica à variante Ômicron atualmente circulante e melhorar a proteção conferida pelas vacinas contra a COVID-19.

Relembro que a estratégia da empresa era de solicitar a aprovação da vacina

BA.1 primeiro, para posteriormente solicitar a aprovação sequencial da vacina atualizada BA.4/BA.5, visto que, naquele momento, os dados para a vacina BA.4/BA.5 eram muito preliminares. Contudo, a Segunda Diretoria entendeu que a vacina com variante BA.4/BA.5 já estava em avaliação por outros países e seria importante que o Brasil também tivesse acesso a informações e dados da vacina bivalente mais atualizada. Alerta que pela avaliação da área técnica da Anvisa, a relação benefício-risco de ambas as vacinas é um pouco diferente com a vacina BA.4/BA.5, que apresenta uma maior resposta imunogênica, logo potencialmente de maior eficácia.

Dado o potencial de evolução substancial do vírus e a incerteza sobre o surgimento de variantes futuras, a modificação da composição da cepa das vacinas COVID-19 pode ampliar a proteção imunológica contra antígenos divergentes da proteína spike SARS-CoV-2. Os dados disponíveis sobre respostas imunes contra BA.4 e BA.5 com uma vacina de mRNA bivalente direcionada a BA.1, indicam que a inclusão da variante Ômicron em uma composição de vacina de reforço atualizada pode ter benefícios imediatos na forma de maior proteção contra variantes como a Ômicron BA.4 e BA.5. As vacinas de mRNA bivalentes direcionadas a BA.1 também podem provocar uma maior amplitude de resposta imune, potencialmente fornecendo proteção adicional contra futuras variantes de preocupação, embora, dada a natureza imprevisível da evolução contínua do SARS-CoV-2, isso seja incerto no momento.

Até agora, as vacinas bivalentes da Pfizer não são recomendadas para o esquema primário de vacinação (as primeiras duas doses na maioria das pessoas ou as três primeiras doses em pessoas gravemente imunocomprometidas).

Não identificamos dados disponíveis sobre o uso de vacinas bivalentes contendo mRNA como série primária ou primeira dose de reforço ou em uma série mista com vacinas diferentes. É provável que os benefícios imunológicos e o perfil de segurança sejam semelhantes em indivíduos que receberam uma vacina bivalente contendo mRNA como primeiro reforço. Entretanto, é necessário adotar o monitoramento até que novas evidências estejam disponíveis.

Destaco a necessidade do monitoramento contínuo de dados sobre a manutenção da segurança, imunogenicidade e efetividade das vacinas originais e bivalentes, por meio de estudos em ambientes reais, incluindo o grau e a duração da proteção conferida por cada dose de reforço contra variantes circulantes.

Na mesma lógica, deve ser adotada avaliações adicionais quanto ao intervalo ideal entre a dose de reforço e a série primária e entre quaisquer doses de reforço subsequentes, bem como avaliações adicionais do intervalo ideal entre a infecção anterior por SARS-CoV-2 e a administração da dose de reforço.

Indico que é preciso realizar o monitoramento vigilante das notificações de eventos adversos de interesse especial, incluindo miocardite e/ou pericardite, a fim de informar com precisão os riscos potenciais associados às doses de reforço, para todas as vacinas COVID-19, incluindo vacinas bivalentes contendo Ômicron (BA.1 e BA.4/BA.5). Ressalto que a colaboração global deve ser priorizada para permitir o compartilhamento de dados para que os tomadores de decisão em todo o mundo possam avaliar a manutenção dos benefícios e riscos de várias doses de reforço das vacinas COVID-19.

Também há necessidade de avaliações se as vacinas bivalentes COVID-19 de mRNA podem ser usadas como parte de uma série primária de imunização.

Destaco também a necessidade do monitoramento contínuo da epidemiologia e efetividade das vacinas bivalentes da COVID-19 em populações especiais (por exemplo, aquelas com condições médicas de alto risco) e as consequências de longo prazo da COVID-19 nessas populações.

3.6. Termo de compromisso

Em caso de aprovação desta Autorização de Uso Emergencial pela DICOL, a Gerência de Produtos Biológicos, bem como a Gerência-Geral de Inspeção e Fiscalização Sanitária consideram pertinente a assinatura de um Termo de Compromisso acompanhado de cronograma para entrega dos seguintes dados:

- Dados adicionais de segurança e imunogenicidade das análises interinas e finais dos estudos clínicos de fase 3 em andamento;
- Relatório de validação para os ensaios utilizados para avaliação de anticorpos de ligação e neutralizantes relacionados à Ômicron BA.4/BA.5 nos estudos clínicos em andamento;
- Resultados parciais e finais dos estudos clínicos que estão em andamento e planejados para avaliação de eficácia, imunogenicidade e segurança da vacina Comirnaty® Bivalente BA.4/BA.5;
- Resultados de estudos de avaliação de efetividade da vacina Comirnaty® Bivalente BA.4/BA.5;
- Relatório de validação de processo do site Biontech Manufacturing Marburg GmbH, na Alemanha.

3.7. Da conclusão

Considerando que a pandemia de COVID-19 causada pelo novo coronavírus (SARS-CoV-2) causou danos sem precedentes ao sistema de saúde global, com mais de 636 milhões de infecções e quase 6,61 milhões de mortes em todo o mundo com maior gravidade observada entre os idosos e aqueles com comorbidades (<https://ourworldindata.org/explorers/coronavirus-data-explorer>);

Considerando que o vírus SARS-CoV-2 vem sofrendo mutações muito rapidamente, sendo a Ômicron a variante predominante nos últimos meses e com escape conhecido da proteção vacinal;

Considerando que a variante Ômicron e suas subvariantes estão relacionadas com o ressurgimento significativo de casos de COVID-19 em todo o mundo, associado à alta transmissibilidade e capacidade de evasão imune;

Considerando o aumento significativos dos casos de infecções em indivíduos vacinados, que as subvariantes da Ômicron também provocaram aumento na taxa de infecção e internações hospitalares, inclusive, entre as crianças;

Considerando que o procedimento de autorização de uso emergencial avalia a adequação das vacinas COVID-19 para o uso durante a atual emergência de saúde pública, permitindo, mesmo em um cenário de incertezas, que sejam adotadas as estratégias da saúde pública para minimizar o mais rápido possível os impactos negativos do aumento da circulação viral, da contaminação e hospitalizações pela COVID-19;

Considerando que as vacinas contra a COVID-19 devem se manter seguras para uso e atualizadas para proteger as pessoas contra as variantes de preocupação;

Considerando o atual cenário epidemiológico nacional e internacional, com uma nova onda da COVID-19, alinhada à circulação do vírus da influenza e sincicial, causadores de doenças respiratórias; que o Boletim InfoGripe Fiocruz (18/11/2022) reforçou o crescimento dos casos de COVID-19, que já corresponde a 47% dos resultados positivos para vírus respiratórios nas últimas quatro semanas, com crescimento nas tendências de curto e longo prazo, com indicio mais presente nas faixas etárias da população adulta (<https://agencia.fiocruz.br/infogripe-covid-19-apresenta-aumento-em-12-estados-no-pais>);

Considerando que se levam vários meses para o desenvolvimento e fabricação de versões atualizadas da vacina e a conclusão de todos os estudos clínicos;

Considerando que para essa a avaliação a Anvisa se baseou nas evidências dos estudos científicos, ensaios clínicos e não clínicos, bem como nos dados sobre a fabricação para apoiar a segurança, eficácia e qualidade da vacina;

Considerando a avaliação das manifestações da Gerência de Produtos Biológicos – GPBIO/GGBIO, Gerência-Geral de Inspeção e Fiscalização Sanitária - GGFIS e da Gerência de Farmacovigilância - GFARM, assim como as manifestações das Sociedades Médicas partícipes do processo, a avaliação e todas as evidências adicionais, incluindo as aprovações das autoridades reguladoras internacionais;

Considerando que a empresa deve adotar as medidas necessárias e fornecer atualizações à Anvisa se forem identificadas preocupações significativas de segurança;

Considerando 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;

Considerando que a empresa Pfizer Brasil Ltda deve:

- 1- Adotar uma farmacovigilância robusta e contínua capaz de identificar as reações adversas e os sinais que podem comprometer a segurança;
- 2- Apresentar os resultados finais de segurança dos estudos clínicos em andamento;
- 3- Continuar monitorando ativamente a segurança das vacinas e enviar os dados do estudo clínico em andamento para as vacinas bivalentes, garantindo que os benefícios continuem superando os riscos;

Considerando que ser vacinado é uma maneira mais segura e confiável de criar proteção contra a COVID-19. Que as pessoas que já tiveram a COVID-19, ainda assim, devem ser vacinadas para receber a melhor proteção;

Considerando que ampliar o acesso às vacinas e à proteção que elas podem conferir é questão de segurança nacional, beneficiando diretamente os profissionais de saúde, a comunidade e a saúde geral de nosso país;

Considerando que a vacinação, incluindo, as doses de reforço é a forma mais efetiva de proteção e que as pessoas subvacinadas correm um risco aumentado de doença grave e morte; e

Considerando o contexto do uso emergencial, que a documentação de qualidade e os dados clínicos apresentados foram satisfatórios;

Concluo que, ressalvadas algumas incertezas ainda existentes, os benefícios conhecidos e potenciais das vacinas Bivalentes, ora em deliberação, superam os riscos conhecidos e potenciais inerentes a essas vacinas. Dessa forma, mesmo com as limitações dos dados disponíveis, considero que a resposta vacinal ao reforço bivalente pode ter consequências positivas importantes na saúde pública e que as vacinas bivalentes avaliadas pela Anvisa atendem aos critérios necessários de qualidade, segurança e eficácia para o uso emergencial como dose de reforço na população a partir de 12 anos de idade, permitindo ao Ministério da Saúde adotar as melhores estratégias para incorporar as vacinas bivalentes no programa operacional de imunizações.

Alinho-me a alguns especialistas quanto à perspectiva de que o uso das vacinas bivalentes pode ajudar os brasileiros, especialmente os vulneráveis, a evitar doenças graves ou a morte, mas destaco que a aprovação da bivalente não desautoriza o uso das vacinas monovalentes aprovada pela Anvisa ou adquiridas por meio do Covax Facility.

Considero que existe a necessidade de melhorar os designs das vacinas contra a COVID-19, requerendo mais pesquisas e investimentos no desenvolvimento de novas vacinas.

Para minimizar doenças graves e morte, reduzir a perturbação social como resultado da emergência da COVID-19, as evidências disponíveis até o momento sugerem que as vacinas originais e autorizadas continuam a fornecer proteção contra resultados graves da COVID-19, para a imunização daqueles que são elegíveis para vacinação, mas ainda não receberam as doses recomendadas (primária ou de reforço).

Como nos programas anteriores de reforço para COVID-19, uma dose de reforço com qualquer vacina contra COVID-19 autorizada será importante para a população com risco aumentado de doença grave por COVID-19. Mais uma vez pontuo que o processo de decisão da Anvisa é independente e reconhecido em todo o mundo por seus altos padrões técnicos. Nossas decisões são baseadas em evidências científicas e regulatórias capazes de demonstrar que as vacinas são seguras e eficazes e que os benefícios também superam os riscos.

Repiso que não é natural o padrão de óbitos que o Brasil ainda vem enfrentando, e, por isso, alerta que as medidas de prevenção, por exemplo o uso de máscara e a higienização das mãos, continuam sendo uma parte importante de nossa resposta à COVID-19 e que as pessoas devem continuar seguindo as medidas de saúde pública, para ajudar a prevenir a propagação da COVID-19, incluindo as variantes de preocupação.

Por fim, pautada nos interesses da saúde pública, guiada pela totalidade das evidências e pela necessidade de ampliar o acesso a diferentes vacinas contra a COVID-19, concluo que os benefícios conhecidos e potenciais das vacinas bivalentes Comirnaty BA1 e Comirnaty BA4/BA5 superam seus riscos para a aplicação da vacina como dose de reforço em adultos e adolescentes a partir de 12 anos de idade.

Essa é a análise, passo ao voto.

4. **Voto**

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

A. APROVAR o uso emergencial e temporário das vacinas Comirnaty bivalente BA1 e Comirnaty bivalente BA4/BA5 para aplicação como dose de reforço contra a Covid-19 em adultos e adolescentes a partir de 12 anos de idade.

B. DETERMINAR que a Pfizer Brasil Ltda apresente os dados complementares solicitados pelas áreas técnicas, conforme cronograma estabelecido pela Gerência Geral de Produtos Biológicos, Radiofármacos, Sangue, Tecidos, Células, Órgãos e Produtos de Terapia Avançada - GGBIO e pela Gerência Geral de Inspeção e Fiscalização Sanitária nas

condições do Termo de Compromisso solicitado por essas áreas técnicas.

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



Documento assinado eletronicamente por **Meiruze Sousa Freitas, Diretora**, em 22/11/2022, às 19:41, 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 **2147573** e o código CRC **60E18829**.

Referência: Processo nº 25351.922447/2022-04

SEI nº 2147573