

**VOTO Nº 203/2022/SEI/DIRE4/ANVISA**

Processos nº 25351.927429/2022-19 e 25351.922447/2022-04

Analisa a autorização de uso emergencial da vacina Comirnaty Bivalente BA.1. e da vacina Comirnaty Bivalente BA.4/BA.5.

Áreas responsáveis: GGBIO/ GGFIS / GFARM

Relatora: Meiruze Souza Freitas

Relator deste Voto: Rômison Rodrigues Mota

1. **Relatório e Análise**

Inicialmente, gostaria de parabenizar as áreas técnicas envolvidas na análise da autorização de uso emergencial da vacina Comirnaty Bivalente BA.1. e da vacina Comirnaty Bivalente BA.4/BA.5., notadamente a Gerência-Geral de Produtos Biológicos, Radiofármacos, Sangue, Tecidos, Células, Órgãos e Produtos de Terapias Avançadas (GGBIO), Gerência-Geral de Inspeção e Fiscalização Sanitária (GGFIS) e Gerência de Farmacovigilância (GFARM).

Adicionalmente, cumprimento a Diretora Meiruze Freitas pela robusta relatoria da matéria, apontando para a necessidade e oportunidade de deliberação do tema nesse momento.

Quanto ao cenário epidemiológico atual, o Boletim Infogripe da Fiocruz, divulgado em 18/11/2022, reforça o crescimento dos casos de Covid-19, que já correspondem a 47% dos resultados positivos para vírus respiratórios nas últimas quatro semanas. Com crescimento nas tendências de curto (últimas três semanas) e longo prazo (últimas seis semanas), esse indício está mais presente nas faixas etárias da população adulta. Entre os óbitos, o vírus SARS-CoV-2 esteve presente em 83.6% dos casos com resultado positivo para vírus respiratórios. Em nível nacional, o aumento moderado de Síndrome Respiratória Aguda Grave (SRAG) na tendência de longo prazo está presente em 12 de 27 estados.

Dados do Ministério da Saúde (NOTA TÉCNICA Nº 16/2022-CGGRIPE/DEIDT/SVS/MS - SEI 2148488) apontam que na semana epidemiológica (SE) 45, entre 6 e 11 de novembro de 2022, foram notificados 57.825 casos e 314 óbitos por Covid-19 pelas Secretarias Estaduais de Saúde ao Ministério da Saúde, resultando em uma média móvel dos últimos sete dias de 8.448 casos diários, representando um aumento de 120% em relação à média móvel da semana anterior (3.834). A média móvel diária dos últimos sete dias foi de 46 óbitos, demonstrando um aumento de 28% em comparação à semana anterior (36).

Segundo a Atualização Epidemiológica Semanal da Organização Mundial da Saúde (SEI 2148492), edição 118, publicada em 16 de novembro de 2022, entre 14 de outubro e 14 de novembro do ano corrente, 99.2% das sequências reportadas mundialmente corresponderam a variante Ômicron.

Durante a semana epidemiológica 43, a sublinhagem BA.5 e suas respectivas descendentes continuam a ser dominantes globalmente, contabilizando 73.2% das sequências submetidas à iniciativa GISAID.

Esses dados demonstram que, atualmente, a Ômicron configura-se na principal variante de preocupação e confirmam a importância em se adicionar ao arsenal terapêutico disponível novas vacinas que possam conferir proteção às respectivas sublinhagens.

Com a experiência acumulada durante a pandemia da Covid-19, desde o início dos primeiros casos no mundo, a Anvisa vem avaliando quais estratégias, cientificamente respaldadas, poderiam ser adotadas no âmbito da regulação sanitária com o intuito de viabilizar o acesso a produtos, medicamentos e vacinas para o tratamento e prevenção da doença.

Nessa esteira, a **vacinação completa** da população continua sendo a principal ferramenta de proteção individual e coletiva no combate à pandemia de Covid-19.

A efetividade da vacina contra a infecção pela variante Ômicron após uma primeira dose de reforço de uma vacina original de mRNA COVID-19 (monovalente) é de aproximadamente 60% logo após o recebimento da dose de reforço, e diminui ao longo do tempo, como demonstrado em grande parte dos estudos. No entanto, os dados atuais sugerem que **as vacinas originais de mRNA Covid-19 continuam a fornecer proteção significativa contra hospitalização e desfechos graves da doença, de forma forte e sustentada.**

Embora a proteção fornecida pelas atuais vacinas de mRNA do tipo selvagem contra a infecção relacionada a Ômicron pareça ser menor e de duração mais curta, em comparação com as variantes anteriores, evidências do mundo real indicam que a vacinação deve ser administrada mesmo em áreas com alta prevalência da variante Ômicron.

Portanto, a imunização completa daqueles que são elegíveis para vacinação, mas ainda não receberam as doses recomendadas (primária ou de reforço), **independentemente da vacina disponível**, é de fundamental importância para a proteção individual e coletiva, auxiliando no controle da pandemia. Assim, faço um apelo à população brasileira: completem o esquema vacinal recomendado pelo Ministério da Saúde!

As medidas não farmacológicas também residem em importante instrumento para a diminuição da circulação do vírus, com a consequente redução do risco de ocorrência de novas mutações. Dessa forma, recomenda-se o uso de máscaras apropriadas, principalmente em locais fechados ou com pouca ventilação ou com aglomeração de pessoas, higienização das mãos (álcool 70% ou água e sabão), ventilação dos ambientes sempre que possível, além de evitar aglomerações e reduzir ao máximo o contato próximo com muitas pessoas, principalmente em espaços fechados.

Tais recomendações se estendem especialmente a pessoas com fatores de risco para complicações da Covid-19, em especial imunossuprimidos, idosos, gestantes e pessoas com múltiplas comorbidades.

Passo então a destacar as análises das áreas técnicas da Anvisa.

No tocante à avaliação técnica da GGBIO, gostaria de ressaltar algumas considerações relevantes para ambas as vacinas:

Comirnaty Bivalente BA.1:

Apesar de ser esperado que a vacina bivalente da Pfizer com componente Ômicron BA.4/BA.5 ofereça melhor proteção em relação à vacina Comirnaty Bivalente BA.1 contra as subvariantes Ômicron BA.4 e BA.5, os dados apresentados evidenciam que a vacina bivalente BA.1 poderá oferecer melhor proteção contra essas variantes do que a vacina original monovalente atualmente aprovada, Comirnaty.

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 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. Além disso, a eficácia de mundo real contra COVID-19 sintomático de duas e três doses de BNT162b2 e a duração da proteção pós-dose 2 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 Cominarty atualmente aprovada. A revisão dos dados de segurança pós-autorização continuou para confirmar a avaliação de risco-benefício geral favorável da vacina Cominarty.

Assim é possível concluir, com base na totalidade das evidências científicas disponíveis, que os benefícios conhecidos e potenciais da vacina Comirnaty Bivalente BA.1 superam os riscos conhecidos e potenciais da vacina para a prevenção de 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.

Comirnaty Bivalente BA.4/B.A.5:

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.

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

Assim é possível concluir, que **os benefícios conhecidos e potenciais da vacina Comirnaty® Bivalente BA.4/BA.5 superam os seus riscos conhecidos** e potenciais para a indicação terapêutica pretendida.

Assim, em apertada síntese, a GGBIO considera que os benefícios com a aprovação das vacinas superam os riscos.

No que se refere ao cumprimento das boas práticas de fabricação (BPF) pelas empresas farmacêuticas da cadeia fabril das vacinas, a GGFIS concluiu que os requerimentos do artigo 8º da Resolução de Diretoria Colegiada - RDC nº 688/2022 e o item XIV do Guia nº 42/2020, versão 1, afetos às BPF, foram minimamente cumpridos por todas as empresas, a saber: 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), Sanofi-Aventis Deutschland GmbH, Alemanha (produto acabado), Allergopharma GmbH & Co KG (produto acabado) e Mibe GmbH Arzneimittel, Alemanha (produto acabado).

Reforço a necessidade apontada pela GGFIS da empresa solicitante apresentar o relatório da validação de processo do produto acabado, do site fabril Biontech Manufacturing Marburg GmbH, Alemanha, quando concluído, no processo de certificação nº 25351.339219/2021-80.

Por último, ressalto a conclusão dos pareceres emitidos pela GFARM, os quais asseveram que o Plano de Gerenciamento de Risco se apresenta em conformidade com as diretrizes do Guia nº 42/2020 e da RDC nº 475/2021. Adicionalmente, concluem que as medidas adotadas para o gerenciamento de risco do medicamento parecem ser compatíveis para o perfil de segurança conhecido até o momento.

Além da rigorosa avaliação das áreas técnicas da Anvisa, as solicitações de autorização de uso emergencial em tela também foram analisadas por representantes de Sociedades Médicas relacionadas ao tema, como a Sociedade Brasileira de Pediatria (SBP), a Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia (SBPT) e a Sociedade Brasileira de Imunização (SBIm). Destaco a recomendação das supracitadas Sociedades à Anvisa para a aprovação das vacinas bivalentes como doses de reforço, nos termos já detalhados pela Diretora Relatora.

Sobre o status regulatório internacional, as vacinas ora avaliadas já foram aprovadas em mais de 30 países, incluindo Japão, Canadá, Reino Unido e União Europeia.

Pela totalidade das evidências apresentadas e suportado pelas avaliações das áreas técnicas e consultores *Ad-Hoc*, ainda que permaneçam algumas incertezas, é o meu entendimento de que os benefícios se sobrepõem aos riscos para o uso das vacinas nas condições aprovadas em bula, em um contexto pandêmico de autorização de uso emergencial.

Dessa forma, entendo que a Anvisa está cumprindo com a sua missão primordial em promover e proteger a saúde da população brasileira, atendendo ao interesse maior da saúde pública.

2. Voto

Diante do exposto e acompanhando integralmente a Diretora relatora, **VOTO pela aprovação** da autorização de uso emergencial da vacina Comirnaty Bivalente BA.1. e da vacina Comirnaty Bivalente BA.4/BA.5. para a imunização ativa para prevenir a doença Covid-19 causada pelo vírus 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.

Rômison Rodrigues Mota

Diretor

Quarta Diretoria da Anvisa



Documento assinado eletronicamente por **Romison Rodrigues Mota, Diretor**, em 22/11/2022, às 21:37, 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 **2148359** e o código CRC **82A53588**.