

**DESPACHO Nº 88/2022/SEI/GPBIO/GGMED/DIRE2/ANVISA**

Processo nº 25351.911387/2022-96

Interessado: CGTAI

Assunto: **Recurso de 1ª Instância Fala.BR NUP nº 25072.013471/2022-89**

À CGTAI,

Em atenção ao Memorando 403 ([1879043](#)), que solicita à GGMED manifestação a respeito do Recurso de 1ª Instância Fala.BR NUP nº 25072.013471/2022-89, informamos o seguinte.

O pedido NUP 25072.013471/2022-89, continha os seguintes questionamentos transcritos abaixo:

(1) Quais foram os estudos utilizados pela ANVISA e que permitem estabelecer que as moléculas de mRNA e/ou as proteínas spike por elas produzidas não atravessam a barreira feto-placentária em gestantes de primeiro trimestre?

(2) Quais foram os estudos utilizados pela ANVISA e que permitem estabelecer com segurança que no primeiro trimestre da gestação a vacinação de uma gestante com estes imunizantes não terá efeitos teratogênicos ou que acarretem riscos à vida ou à saúde do concepto?

(3) Onde podem ser obtidos os estudos mencionados nos dois questionamentos anteriores, para que sejam examinados com detalhe?

Como resposta, foram encaminhados o link do Parecer Público publicado do portal da Anvisa, com a descrição dos estudos apresentados no dossiê de registro, além do link para acesso às bulas da vacina Comirnaty, contendo as respostas aos questionamentos 1 a 3.

Não satisfeito com a resposta, o usuário impetrou recurso de 1ª instância para alegando que:

1 - RECURSO À PRIMEIRA PERGUNTA: O órgão consultado apenas indicou os documentos onde SUPOSTAMENTE estariam as informações solicitadas, porém sem indicar a folha, a página e a linha em que se encontrava a referência aos “estudos utilizados pela ANVISA e que permitem estabelecer que as moléculas de mRNA e/ou as proteínas spike por elas produzidas não atravessam a barreira feto-placentária em gestantes de primeiro trimestre”. Além de não indicar referência exata dos estudos, verificou-se que os documentos fornecidos como resposta não possuem nenhuma informação relacionada à possível infiltração de “moléculas de mRNA e/ou proteínas spike por elas produzidas” na barreira “feto-placentária em gestantes de primeiro trimestre”. Portanto, nos termos do art. 15 da Lei n. 12.527/2011, apresento este recurso para que as informações requeridas sejam disponibilizadas, uma vez que a resposta não atende aos critérios mínimos legais.

2 - RECURSO À SEGUNDA PERGUNTA: O órgão consultado informou, em suma, que “os dados disponíveis sobre a utilização de Comirnaty em mulheres grávidas são limitados”, indicando que “Os estudos em animais não indicam efeitos prejudiciais, diretos ou indiretos, no que diz respeito à gravidez, ao desenvolvimento embrionário/fetal, ao parto ou desenvolvimento pós-natal”, ressaltando que “Comirnaty® é um medicamento classificado na categoria B de risco de gravidez” e que “este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica ou do cirurgião-dentista”. Então, apesar de ter afirmado que os dados em “mulheres grávidas são limitados” e que foram

feitos “estudos em animais”, além de desaconselhar o produto “sem orientação médica ou do cirurgião-dentista”, o órgão consultado não respondeu a pergunta sobre quais “estudos utilizados que permitem estabelecer com segurança que no primeiro trimestre da gestação a vacinação de uma gestante com estes imunizantes não terá efeitos teratogênicos ou que acarretem riscos à vida ou à saúde do concepto”. Perguntou-se sobre estudos em mulheres grávidas, mas o órgão respondeu sobre “estudos em animais”; perguntou-se sobre estudos que garantissem segurança no primeiro trimestre de gestação e sobre efeitos teratogênicos, mas o órgão respondeu que sobre “dados disponíveis sobre a utilização de Comirnaty em mulheres grávidas serem LIMITADOS”, sem indicar que dados limitados são esses, nem apresentar o respectivo estudo, nem indicar estudos sobre teratogenicidade e demais efeitos no primeiro trimestre, risco à vida ou à saúde do feto HUMANO. Ora, se os dados são limitados, é direito do cidadão saber qual é o limite desses dados, e essa informação não foi devidamente disponibilizada, nem se apresentou qualquer estudo em grávidas HUMANAS, fazendo-se menção sobre apenas “estudos em animais”. Ressalte-se que as mulheres brasileiras grávidas não são animais, razão pela qual é necessária a apresentação de estudos de gestantes humanas. Portanto, recorro também desse item 2, nos termos do art. 15 da Lei n. 12.527/2011, uma vez que a resposta não atende aos critérios mínimos legais.

3 - RECURSO À TERCEIRA PERGUNTA: O órgão consultado não respondeu às perguntas anteriores em conformidade com a Lei n. 12.527/2011, além de não ter indicado os estudos solicitados, nem fornecido a íntegra do material solicitado ou qualquer dado parcial. Ao contrário disso, limitou-se a apresentar os dados do parecer PPAM da vacina Comirnaty, bem como a bula do produto, que já eram acessíveis ao público e, portanto, também a este signatário antes mesmo do pedido de informações. Em tais documentos, não há qualquer estudo relacionado às perguntas anteriores, uma vez que o parecer público da Agência e a bula da Comirnaty não indicam nada sobre o que foi solicitado. Portanto, recorro também deste item, nos termos do art. 15 da Lei n. 12.527/2011, uma vez que também não houve a devida resposta em obediência aos critérios mínimos legais.

Com relação à resposta primeiramente encaminhada, informamos que a mesma está de acordo com a legislação vigente e com a Portaria nº 15/Anvisa, de 5 de janeiro de 2018, que em seu Art. 26, inciso VII estabelece que a resposta formulada deve “esclarecer, quando for o caso, que a informação pretendida se encontra disponível em formato impresso, eletrônico ou no sítio oficial da rede mundial de computadores (Internet), orientando o requerente quanto ao local e modo para acesso.” Nesse sentido, a resposta encaminhada ao NUP 25072.013471/2022-89 atendeu ao disposto no referido inciso ao indicar os links para acesso ao sítio eletrônico da Anvisa, onde as informações poderiam ser encontradas.

A despeito da resposta anteriormente encaminhada, optamos por **DEFERIR** o recurso e aqui disponibilizar os dados constantes nos links informados, além de prestar alguns esclarecimentos adicionais.

Com relação às perguntas 1 e 2:

Não foram conduzidos estudos especificamente em mulheres grávidas ou em modelos animais, para fins de registro, para avaliar se moléculas de mRNA e/ou as proteínas spike por elas produzidas não atravessam a barreira feto-placentária em gestantes de primeiro trimestre. Estas informações constam na bula do produto (páginas 25, 26, e 27 da bula do profissional de saúde):

Fertilidade, gravidez e lactação

Gravidez

Os dados disponíveis sobre a utilização de Comirnaty® em mulheres grávidas são limitados. Os estudos em animais não indicam efeitos prejudiciais, diretos ou indiretos, no que diz respeito à gravidez, ao desenvolvimento embrionário/fetal, ao parto ou desenvolvimento pós-natal (vide item 3. Características Farmacológicas - Dados de segurança pré-clínica). A administração de Comirnaty® durante a gravidez apenas deve ser considerada se os potenciais benefícios superarem quaisquer potenciais riscos para a mãe e para o feto.

Lactação

Desconhece-se se Comirnaty® é excretado no leite humano.

Fertilidade

Não se sabe se Comirnaty® tem impacto na fertilidade. Os estudos com animais não indicam efeitos prejudiciais, diretos ou indiretos, no que diz respeito à fertilidade feminina ou toxicidade reprodutiva (vide item 3. Características Farmacológicas - Dados de segurança pré-clínica).

Comirnaty® é um medicamento classificado na categoria B de risco de gravidez. Portanto, este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica ou do cirurgião-dentista. Esta vacina não deve ser usada por mulheres grávidas, ou que estejam amamentando, sem orientação médica ou do cirurgião dentista.

.....

Toxicidade reprodutiva

A toxicidade reprodutiva e para o desenvolvimento foram investigadas em ratos num estudo combinado de fertilidade e de toxicidade para o desenvolvimento em que ratas receberam Comirnaty® por via intramuscular antes do acasalamento e durante a gestação (tendo recebido 4 doses humanas completas, que geram níveis relativamente superiores nos ratos devido a diferenças de peso corporal, entre o dia 21 antes do acasalamento e o dia 20 de gestação). As respostas de anticorpos neutralizantes do SARS-CoV-2 estiveram presentes em animais maternas desde antes do acasalamento até ao final do estudo, no dia 21 pós-natal, bem como nos fetos e na ninhada. Não houve efeitos relacionados com a vacinação na fertilidade da fêmea, na gravidez, ou no desenvolvimento embrionário-fetal ou no desenvolvimento da ninhada. Não existem dados disponíveis sobre Comirnaty® quanto à transferência placentária da vacina ou excreção no leite.

No Parecer Público de aprovação da vacina Comirnaty (páginas 49, 50, 51 e 63) é informado ainda sobre participantes do estudo pivotal de eficácia que relataram gravidez. Por isso é reportado que os dados em gestantes são limitados.

Gestações

Na data de corte dos dados do estudo C4591001 (14 de novembro de 2020), um total de 23 participantes havia relatado gravidez na base de dados de segurança, incluindo 9 participantes que se retiraram do período de vacinação do estudo devido à gravidez. Essas participantes continuaram a ser acompanhadas pelos desfechos da gravidez.

.....

Uso durante a gravidez e a lactação

Mulheres que estavam grávidas ou amamentando não eram elegíveis para participar do estudo CA4591001.

Na data de corte dos dados do estudo C4591001, um total de 23 participantes relatou gravidez na base de dados de segurança, incluindo 9 participantes que se retiraram do período de vacinação do estudo devido à gravidez. Essas participantes continuaram a ser acompanhadas para avaliação de desfechos da gravidez. Porém, os dados disponíveis sobre a administração de BNT162b2 em mulheres grávidas são insuficientes para informar riscos à gravidez associados à vacina.

.....

4.3 Incertezas

3.3.1 Eficácia e segurança em população pediátrica, gestantes e indivíduos imunossuprimidos

A segurança e a efetividade da vacina Comirnaty em participantes <16 anos de idade não foram estabelecidas no momento do registro sanitário. A experiência com a utilização da vacina Comirnaty em mulheres grávidas é limitada. Porém, os estudos em animais não indicam efeitos prejudiciais, diretos ou indiretos, no que diz respeito à gravidez, ao desenvolvimento embrionário/fetal, ao parto ou desenvolvimento pós-natal.

Com relação à pergunta 3:

Todas as informações disponíveis foram fornecidas na resposta inicial do pedido NUP 25072.013471/2022-89. Não obstante, optamos por transcrever os dados (ver respostas acima) no presente recurso.

Link para acesso ao parecer: <https://consultas.anvisa.gov.br/#/pareceres/q/?nomeProduto=COMIRNATY>

Link para acesso às bulas: <https://consultas.anvisa.gov.br/#/bulario/q/?nomeProduto=COMIRNATY>

Adicionalmente disponibilizamos link de notícia da empresa fabricante da vacina Comirnaty, sobre a condução de estudo clínico em gestantes, contudo, destacamos que tal estudo não compôs o dossiê de registro da vacina Comirnaty, portanto, não foi objeto de avaliação da Anvisa. Segundo informações públicas disponíveis em www.clinicaltrials.gov o estudo NCT04754594 ainda está em andamento.

<https://www.pfizer.com/news/press-release/press-release-detail/pfizer-and-biontech-commence-global-clinical-trial-evaluate>

Por fim, cabe destacar que não existe uma indicação explícita de uso da vacina Comirnaty em gestantes na bula (Comirnaty® é indicado para a imunização ativa para prevenir a doença COVID-19 causada pelo vírus SARS-CoV-2 em indivíduos com idade igual ou superior a 5 anos. A utilização desta vacina deve seguir as recomendações oficiais.). Além disso, as incertezas e as advertências sobre o uso em gestantes estão presentes no Parecer Público e nas bulas do produto, incluindo a informação de que a vacina não deve ser utilizada por mulheres grávidas sem orientação médica.

Esclarecemos não haver restrição de acesso à resposta ora encaminhada.

Atenciosamente,



Documento assinado eletronicamente por **Carolina Damas Rocha Zarate Blades, Gerente de Produtos Biológicos**, em 11/05/2022, às 13:28, 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.



Documento assinado eletronicamente por **Gustavo Mendes Lima Santos, Gerente-Geral de Medicamentos e Produtos Biológicos**, em 11/05/2022, às 17:26, 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 **1884477** e o código CRC **27811520**.