

Processo nº 25351.921269/2022-96

Analisa a proposta de abertura de processo regulatório e Resolução da Diretoria Colegiada (RDC) para dispor sobre a dispensa, em caráter excepcional e temporário, do registro e sobre os requisitos para autorização excepcional de importação de medicamentos e vacinas adquiridos pelo Ministério da Saúde para prevenção ou tratamento da Mpox, em virtude da emergência de saúde pública de importância internacional (ESPII).

Área responsável: Segunda Diretoria
Agenda Regulatória: Não é tema da Agenda Regulatória

Relator: MEIRUZE SOUSA FREITAS

1. Relatório

Trata-se da abertura da proposta de Resolução de Diretoria Colegiada que dispõe sobre a dispensa, em caráter excepcional e temporário, do registro, e sobre os requisitos para autorização excepcional de importação de medicamentos e vacinas adquiridos pelo Ministério da Saúde do Brasil para prevenção ou tratamento da Mpox, em virtude da emergência de saúde pública de importância internacional declarada pela Organização Mundial da Saúde em 14/08/2024; bem como de Abertura de Processo Administrativo de Regulação aos termos da Portaria nº 162, de 12 de março de 2021, o qual solicita dispensas de Análise de Impacto Regulatório (AIR) e de Consulta Pública (CP) em razão de enfrentamento de situação de urgência e dispensa de Avaliação do Resultado Regulatório (ARR) em razão de ser ato normativo de vigência temporária e para a qual a realização de ARR se caracteriza como improdutiva.

A referida proposta regulatória, em caráter de urgência, se dá no cenário da declaração feita pela Organização Mundial da Saúde, em 14 de agosto de 2024, em novamente a Mpox constitui uma Emergência de Saúde Pública de Importância Internacional (ESPII).

A Resolução RDC 747/2022, que dispunha sobre o tema em tela foi revogada pela Resolução RDC 886 de 10/07/2024, uma vez que não se constituía mais a ESPII declarada pela OMS no ano de 2022.

Entretanto, diante do contexto epidemiológico da Mpox, com o crescimento exponencial do número de casos e o aparecimento de casos com o Clado IB do vírus, o Ministério da Saúde reinstaurou o Centro de Operações de Emergências (COE), para o acompanhamento e elaboração do plano de ações contra Mpox.

A Anvisa instituiu o Grupo de Emergência em Saúde Pública para monitorar e conduzir no âmbito da Anvisa as ações referentes à Mpox, através da Portaria nº 1.037 de 15 de agosto de 2024.

A medida está alinhada à finalidade institucional da Anvisa de promover a proteção da saúde da população, bem como suas atribuições legais, conforme estabelecido no art. 6º e nos incisos III, VII e IX do art. 7º da Lei n.º 9.782, de 26 de janeiro de 1999. Também encontra amparo na previsão legal de que a Agência poderá dispensar de registro os imunobiológicos e medicamentos quando adquiridos por intermédio de organismos multilaterais internacionais, para uso em programas de saúde pública pelo Ministério da Saúde e suas entidades vinculadas, conforme disposto no Art. 8º § 5º da Lei nº 9.782/99. Temos a previsão que em casos de grave risco à saúde e desde que comprovada a indisponibilidade no mercado nacional de substitutos terapêuticos registrados, a Anvisa poderá estabelecer procedimentos simplificados para viabilizar o fornecimento de medicamentos pelo Sistema Único de Saúde, conforme disposto no Art. 7º § 5º do Decreto 8.077/2013. Finalmente, a Lei 6360/1076 prevê no Art. 24 que estão isentos de registro os medicamentos novos, destinados exclusivamente a uso experimental, sob controle médico, podendo, inclusive, ser importados mediante expressa autorização do Ministério da Saúde.

Destaca-se que, conforme já regulamentado pela Resolução RDC 747/2022, os medicamentos e vacinas para Mpox foram avaliados por algumas das autoridades reguladoras de referência para a Anvisa e receberam autorização na forma de registro ou situações semelhantes que permitem serem utilizadas nas respectivas populações alvo de cada país.

Até o momento, ainda não há, no Brasil, medicamento ou vacina registrada com a indicação de tratamento ou prevenção da Mpox.

Desta forma, é essencial que a Anvisa reative a ferramenta regulatória que viabilizem à população brasileira, acesso aos medicamentos e vacinas atualmente recomendadas para o tratamento ou prevenção da Mpox.

A proposição normativa trazida a esta reunião é de mérito extremamente semelhante à normativa revogada RDC 747/2022, contendo apenas atualização da nomenclatura da doença, agora denominada Mpox e a permissão de uso, para o Ministério da Saúde, das vacinas e medicamentos adquiridos nos termos desta normativa, até o final do seu prazo de validade.

Assim, passo à análise da proposta em mesa.

2. Análise

Considerações iniciais

A Mpox é uma zoonose viral, transmitida de animais para humanos, com casos frequentemente encontrados perto de florestas tropicais onde há animais que carregam o vírus. Evidências de infecção pelo vírus causador da Mpox foram encontradas em animais, incluindo esquilos, ratos de bolsa gambianos, arganazes, diferentes espécies de macacos e outros [1].

O vírus da causador da Mpox é um *ortopoxvírus* que causa uma doença com sintomas semelhantes aos da varíola, embora menos grave. Embora a varíola tenha sido erradicada em 1980, a Mpox continua a ocorrer em países da África central e ocidental. Desde maio de 2022, casos também foram relatados em países sem transmissão de Mpox previamente documentada fora da região africana. Dois clados distintos do vírus foram identificados: Clado I (anteriormente conhecido como clado da Bacia do Congo (África Central) e Clad II (o antigo clado da África Ocidental) [2].

Desde 1970, casos humanos de Mpox foram relatados em 11 países africanos: Benin, Camarões, República Centro-Africana, República Democrática do Congo, Gabão, Costa do Marfim, Libéria, Nigéria, República do Congo, Serra Leoa e Sudão do Sul. Em 1996-97, um surto foi relatado na República Democrática do Congo com uma taxa de mortalidade de casos mais baixa e uma taxa de transmissão mais alta que o normal. Desde 2017, a

Nigéria passou por um grande surto, com mais de 500 casos suspeitos e mais de 200 casos confirmados e uma taxa de mortalidade de aproximadamente 3% [3].

Mpox é uma doença de importância para a saúde pública global, pois afeta expressivamente países de todo o mundo. Em 2003, o primeiro surto de Mpox fora da África ocorreu nos Estados Unidos da América, que levou a mais de 70 casos de Mpox nos EUA. A Mpox também foi relatada em viajantes da Nigéria para Israel em setembro de 2018, para o Reino Unido em setembro de 2018, dezembro de 2019, maio de 2021 e maio de 2022, para Cingapura em maio de 2019, e para os Estados Unidos da América em julho e novembro de 2021. Em 2022 à 2023, um surto global de Mpox foi causado pela cepa conhecida como Clado IIb [4].

Existem dois tipos de Mpox, clado I e o clado II. O clado I geralmente faz com que uma porcentagem maior de pessoas com Mpox fiquem gravemente doentes ou morram em comparação ao clado II [5].

Neste momento a cepa e preocupação, que levou à declaração de ESPII pela OMS é o Clado 1B. No ano passado, os casos relatados aumentaram significativamente, e o número de casos relatados até agora neste ano já excedeu o total do ano passado, com mais de 15.600 casos e 537 mortes [6].

As recomendações da Organização Mundial da Saúde (OMS) aos seus Estados-Parte que tiverem ocorrência de aumento de casos de Mpox no atual surto foram publicadas e estão disponíveis em <https://www.who.int/emergencies/outbreak-toolkit/disease-outbreak-toolboxes/mpox-outbreak-toolbox> [7].

Transmissão da doença

A transmissão de humano para humano pode resultar de contato próximo com secreções respiratórias, lesões na pele de uma pessoa infectada ou objetos recentemente contaminados.

De pessoa para pessoa, por contato direto, toque, falar ou respirar perto de alguém com Mpox pode gerar partículas respiratórias infecciosas, porém mais pesquisas são necessárias sobre como o vírus se espalha durante os surtos em diferentes cenários e condições, diz a OMS [8].

A transmissão da mãe para o filho pode ocorrer através da placenta, o que pode levar à Mpox congênita, ou por contato próximo durante e após o nascimento [9].

Características da doença

O período de incubação da Mpox, intervalo desde a infecção até o início dos sintomas, é geralmente de 6 a 13 dias, mas pode variar de 5 a 21 dias [10].

No geral, a Mpox é uma doença autolimitada com os sintomas que duram de 2 a 4 semanas. Casos graves ocorrem mais comumente entre crianças e estão relacionados à extensão da exposição ao vírus, estado de saúde do paciente e natureza das complicações. As deficiências imunológicas subjacentes podem levar a resultados piores.

De acordo com os dados da situação epidemiológica do surto atual na República do Congo, a maioria dos casos notificados e óbitos ocorrem em crianças menores de 15 anos, representando um total de 66% dos casos e 82% dos óbitos [11].

Nos países que notificaram casos do Clado 1, dados preliminares mostram que as infecções pelo vírus do clado 1b afetam principalmente os adultos, enquanto as infecções pelo clado 1a afetam principalmente as crianças. Até o momento, ainda existem importantes incertezas sobre as principais vias de transmissão, transmissibilidade, gravidade e história natural da doença, e se há diferenças entre os dois subclados circulantes do Clado 1 MPXV [12].

Embora a vacinação contra a varíola tenha sido fator importante de proteção em todo o mundo, hoje pessoas com menos de 40 a 50 anos de idade (dependendo do país) podem ser mais suscetíveis à Mpox devido à cessação das campanhas de vacinação contra a varíola em todo o mundo, após a erradicação da doença. As complicações da Mpox podem incluir infecções secundárias, broncopneumonia, sepse, encefalite e infecção da córnea com consequente perda de visão. A extensão em que a infecção assintomática pode ocorrer é desconhecida [13].

Até o momento há apenas uma vacina aprovada para uso contra a Mpox na União Europeia e nos países do Espaço Econômico Europeu, assim como no Reino Unido, Estados Unidos, Suíça e Canadá.

Trata-se da vacina MVA-BN (Vaccinia Ankara Modificado-Bavarian Nordic), vacina esta que é objeto da dispensa de registro concedida pela Anvisa ainda na vigência da Resolução RDC 747/2022. Esse imunizante consiste em uma cepa enfraquecida de um dos vírus gênero Orthopoxvirus, ao qual a Mpox pertence.

A Organização Mundial da Saúde (OMS) relaciona outras duas vacinas aprovadas por diferentes agências reguladoras, entretanto sem licenciamento específico para Mpox em bula.

Há uma vacina mRNA Mpox em processo de desenvolvimento pela Biontech em parceria com a CEPI (Coalition for Epidemic Preparedness Innovations), a vacina apresentou dados promissores no desenvolvimento pré-clínico e está sendo iniciado um estudo clínico Fase 1 / 2 para essa vacina [14].

Nossas ações realizadas até o momento

Relembro que desde o início dos aparecimentos dos primeiros casos do surto da Mpox ocorrido em 2022, a Anvisa fez busca ativa para identificar possíveis medicamentos e vacinas aprovadas por autoridades regulatórias estrangeiras equivalentes reconhecidas pela Anvisa, solicitou informações do relatório emitido por autoridade estrangeira, se reuniu com as autoridades membros da Coalizão Internacional de Autoridades Reguladoras de Medicamentos (ICMRA), entre outras iniciativas regulatórias e científicas.

A título de atualização da condição regulatória quanto às autorizações das vacinas disponíveis com aprovação para Mpox, destaco que a FDA (Food and Drug Administration - EUA) tem a vacina Jynneos aprovada nos Estados Unidos desde 2019 com indicação para varíola e Mpox. Na Europa, esta mesma vacina também está aprovada (com o nome de Imvanex), contendo a indicação de imunização contra varíola e contra Mpox em adultos. A autoridade reguladora do Japão (PMDA) registrou em 2022 a vacina LC16 com a indicação de imunização contra varíola e Mpox em adultos.

Já com relação ao medicamento antiviral Tecovirimat, registra-se que, nos Estados Unidos, o medicamento está aprovado desde 2018, com o nome comercial de TPOXX, fabricado pela empresa SIGA Technologies, Inc., para o tratamento de pacientes adultos e crianças com varíola. Até o momento, FDA não avaliou aspectos de segurança e eficácia do Tecovirimat para o tratamento da Mpox. Entretanto, nos Estados Unidos, o CDC (Center for Disease Control and Prevention - EUA) mantém um protocolo de estudo com acesso expandido a novas drogas investigacionais, pelo qual se permite o uso do medicamento TPOXX (Tecovirimat) para o tratamento experimental de infecções por ortopoxvírus não varíola, incluindo a Mpox, em adultos e crianças de todas as idades [15].

No contexto do protocolo de acesso expandido estabelecido pelo CDC/EUA, o medicamento Tecovirimat pode ser considerado para tratamento em pessoas infectadas pelo vírus causador da Mpox, que estejam com a doença grave e para quem está em alto risco de agravamento. Já a Agência Europeia de Medicamentos (EMA) aprovou o medicamento Tecovirimat para o tratamento da Mpox em adultos e crianças com mais de 13 kg [16].

Quanto ao uso do Tecovirimat para o tratamento de pacientes com Mpox sabidamente infectados pelo Clado 1, devem idealmente ser monitorados em um contexto semelhante à pesquisa clínica com coleta de dados prospectiva, uma vez que em um estudo feito na República do Congo, o medicamento não reduziu a duração das lesões de Mpox em crianças e adultos com o Clado 1 [17].

Quanto ao contexto da doença no momento, é esperada a ocorrência de novas ondas de Mpox, especialmente com o Clado 1, podendo afetar novas populações vulneráveis. Observam-se mudanças na forma de apresentação clínica da doença, indicando a necessidade de gerar evidências adicionais sobre medidas farmacêuticas e não farmacêuticas para controlar o surto.

A CDC/EUA atualizou as recomendações e alertas aos profissionais de saúde especialmente quanto à possível ocorrência de casos de Mpox em crianças [18].

Vale lembrar que a experiência adquirida no enfrentamento à pandemia de COVID-19, evidenciou a necessidade de atuação rápida para reforçar a disponibilidade de vacinas e medicamentos para a prevenção e tratamento da doença. Assim, nota-se a urgência de reestabelecer o regimento específico e temporário para garantir o acesso aos produtos existentes internacionalmente destinados ao combate a Mpox no Brasil.

Considerando que, nesse momento, os insumos para tratamento ou prevenção ainda são importados, a garantia do acesso se dá pela adequação de regras de regularização e importação que atendam de modo célere à demanda específica, de modo a contribuir com a mitigação dos efeitos individuais e coletivos decorrentes da nova Emergência de Saúde Pública de Interesse Internacional (ESPII).

Normativa proposta

Devido à necessidade de se garantir celeridade no acesso aos medicamentos ou vacinas para atendimento ao Ministério da Saúde e ao SUS, essa minuta de RDC em pauta propõe a dispensa de registro no Brasil de medicamentos ou vacinas para o tratamento ou prevenção da Mpox que já tenham sido avaliados e autorizados por uma das seguintes instituições:

- Organização Mundial da Saúde (OMS);
- Agência Europeia de Medicamentos (EMA);
- Administração de Alimentos e Medicamentos (FDA/EUA);
- Agência Reguladora de Medicamentos e Produtos de Saúde (MHRA /Reino Unido);
- Agência de Produtos Farmacêuticos e Equipamentos Médicos/Ministério da Saúde, Trabalho e Bem-estar do Japão (PMDA/MHLW);ou
- Agência reguladora do Canadá (Health Canada),

A proposta de RDC que trago à essa Diretoria Colegiada é de extrema semelhança com a normativa publicada pela Anvisa no surto de Mpox no ano de 2022, a então revogada Resolução RDC 747/2022.

O único acréscimo feito à proposta foi um dispositivo que permita que as vacinas e medicamentos adquiridos pelo Ministério da Saúde por meio da dispensa de registro concedida nos termos desta Resolução possam ser utilizadas para prevenção e tratamento da Mpox até o vencimento do prazo de validade.

Neste contexto, a proposta de regulamentação em deliberação nesta reunião extraordinária da Diretoria Colegiada, se fundamenta no fortalecimento das interações entre as autoridades sanitárias estrangeiras, alinhadas às diretrizes técnicas da Organização Mundial da Saúde, do Conselho Internacional para Harmonização de Requisitos Técnicos para Registro de Medicamentos de Uso Humano (ICH) e do Esquema de Cooperação em Inspeção Farmacêutica (PIC/S).

Responsabilidades do Ministério da Saúde

Conforme já disposto na normativa anterior, a presente proposta de Resolução, manteve as responsabilidades ao Ministério da Saúde, em suma: para o estabelecimento das populações prioritárias para o recebimento da vacina e do medicamento, monitoramento dos benefícios e riscos, utilização dentro das condições aprovadas pela autoridade sanitária internacional, ações de mitigação de risco, orientações aos serviços de saúde, monitoramento pós-distribuição e pós-uso, recolhimento quando necessário, entre outras dispostas no texto da normativa.

A presente proposta normativa **visa a simplificação documental do processo de importação e a priorização da análise desses processos pela Anvisa**, semelhante ao modelo já adotado para as importações pela via *Covax Facility*.

Após a avaliação e aprovação da dispensa de registro de medicamento ou vacina de interesse de importação do Ministério da Saúde, os processos de importação subsequentes serão avaliados e deliberados de forma prioritária.

Informo ainda que a minuta de RDC passou por avaliação da Procuradoria Federal junto à Anvisa, que emitiu o PARECER nº 00126/2024/CCONS/PFANVISA/PGF/AGU (3132484), que pontuou algumas considerações e opinou favoravelmente ao prosseguimento da marcha processual. Foram acatadas todas as determinações jurídicas apontadas no bojo da minuta desta RDC.

Para essa proposta normativa, solicito dispensa de Análise de Impacto Regulatório, devidamente justificado em razão de ser ato normativo destinado ao enfrentamento de situação de urgência. Solicito ainda a dispensa de Avaliação do Resultado Regulatório (ARR), por ser ato normativo de vigência temporária e para a qual a realização de ARR se caracteriza como improdutiva.

Da mesma forma, proponho a dispensa de consulta pública, também justificada pela situação de urgência, de modo a dar celeridade para o enfrentamento da Emergência de Saúde Pública de Importância Internacional (ESPII), relacionada à Mpox.

A Assessoria de Melhoria da Qualidade Regulatória (ASREG) foi consultada, emitiu manifestação por meio do PARECER Nº 46/2024/SEI/CPROR/ASREG/GADIP/ANVISA (3129539) e as recomendações apontadas foram acatadas por esta relatoria.

Pelo exposto, relembro que a atual proposta regulatória visa conferir previsibilidade e agilidade ao processo de importação de vacinas e medicamentos a serem utilizados para o enfrentamento da emergência de saúde pública de importância internacional causada pela doença Mpox, bem como estabelecer medidas de monitoramento das vacinas e demais medicamentos.

3. Voto

Por todo o exposto, **VOTO pela APROVAÇÃO** da abertura do processo regulatório, da proposta de Resolução de Diretoria Colegiada que dispõe sobre a dispensa, em caráter excepcional e temporário, do registro, e sobre os requisitos para autorização excepcional de importação de medicamentos e vacinas adquiridos pelo Ministério da Saúde para prevenção ou tratamento da Mpox, em virtude da emergência de saúde pública de importância internacional (ESPII), com dispensa de Análise de Impacto Regulatório (AIR) e dispensa de Consulta Pública (CP) para enfrentamento de situação de urgência, e dispensa de Avaliação de Resultado Regulatório (ARR) por ser ato normativo de vigência temporária e para o qual a realização de ARR se caracteriza como improdutiva.

Este é o voto que encaminho à deliberação e decisão por esta Diretoria Colegiada.

(assinado eletronicamente)

Meiruze Sousa Freitas

Diretora

Segunda Diretoria / ANVISA

REFERÊNCIAS:

- [1] Disponível em: https://www.who.int/health-topics/monkeypox#tab=tab_1 Acessado em 20/08/2024.
- [2] Disponível em: https://www.who.int/health-topics/monkeypox#tab=tab_1 Acessado em 20/08/2024.
- [3] Disponível em: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/monkeypox>. Consultado em 20/08/2024.
- [4] Disponível em: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/monkeypox> Acessado em 20/08/2024.
- [5] Disponível em: <https://www.cdc.gov/poxvirus/mpox/outbreak/2023-drc.html> Acessado em 20/08/2024.
- [6] Disponível em: <https://www.who.int/news/item/14-08-2024-who-director-general-declares-mpox-outbreak-a-public-health-emergency-of-international-concern> Acessado em 20/08/2024.
- [7] Disponível em: <https://www.who.int/emergencies/outbreak-toolkit/disease-outbreak-toolboxes/mpox-outbreak-toolbox> Acessado em 20/08/2024.
- [8] Disponível em: <https://news.un.org/en/story/2024/08/1153361> Acessado em 20/08/2024.
- [9] Disponível em: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/monkeypox>. Acessado em 20/08/2024.
- [10] Disponível em: (<https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/monkeypox>. Acessado em 15/08/2022.
- [11] Disponível em: <https://www.ecdc.europa.eu/sites/default/files/documents/mpox-risk-assessment-monkeypox-virus-africa-august-2024.pdf> Acessado em 20/04/2024.
- [12] Disponível em: <https://www.ecdc.europa.eu/sites/default/files/documents/mpox-risk-assessment-monkeypox-virus-africa-august-2024.pdf> Acessado em 20/04/2024.
- [13] Disponível em: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/monkeypox>. Acessado em 15/08/2022.
- [14] Disponível em: <https://investors.biontech.de/news-releases/news-release-details/biontech-and-cepi-announce-partnership-advance-mrna-mpox-vaccine/> Acessado em 20/08/2024.
- [15] Disponível em: [https://www.cdc.gov/poxvirus/monkeypox/clinicians/Tecovirimat.html#:~:text=Tecovirimat%20\(also%20known%20as%20TPOXX,not%20approved%20by%20the%20FDA](https://www.cdc.gov/poxvirus/monkeypox/clinicians/Tecovirimat.html#:~:text=Tecovirimat%20(also%20known%20as%20TPOXX,not%20approved%20by%20the%20FDA) Acessado em 21/08/2024.
- [16] Disponível em: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/tecovirimat-siga> Acessado em 21/08/2024.
- [17] Disponível em: <https://www.nih.gov/news-events/news-releases/antiviral-tecovirimat-safe-did-not-improve-clade-i-mpox-resolution-democratic-republic-congo> Acessado em 21/08/2024.
- [18] Disponível em: <https://www.cdc.gov/poxvirus/mpox/clinicians/pediatric.html> Acessado em 21/08/2024.



Documento assinado eletronicamente por **Meiruze Sousa Freitas, Diretora**, em 22/08/2024, às 12:16, 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 **3133230** e o código CRC **C493DD84**.