

VOTO Nº 54/2024/SEI/DIRE2/ANVISA

Processo nº 25351.905294/2024-94

Expediente nº 0319327/24-8

Analisa a solicitação renovação da dispensa, em caráter excepcional e temporário, do registro da vacina Jynneos, fabricada pela empresa Bavarian Nordic A/S, adquirida pela Ministério da Saúde, via OPAS, para prevenção da Mpx.

Área responsável: Segunda Diretoria

Relator: Meiruze de Sousa Freitas

1. Relatório

Trata-se de solicitação do Ministério da Saúde para a renovação da dispensa do registro, já concedida em caráter excepcional e temporário, da vacina Jynneos (vacina contra varíola e monkeypox, vírus vaccínia modificado, cepa Ankara), para prevenção da Monkeypox, em adultos com idade igual ou superior a 18 anos.

A referida solicitação encontra-se devidamente subsidiada pela Resolução RDC nº 747 de 19 de agosto de 2022, que autorizou 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 Mpx.

A dispensa de registro da vacina Jynneos ou Imvanex, fabricada pela empresa Bavarian Nordic foi concedida pela primeira vez em 26 de agosto de 2022, por meio do Circuito Deliberativo 863/2022 e publicizada por meio do Despacho da Diretoria Colegiada da Anvisa nº 86 de 2022.

Em seguida, em 23 de fevereiro de 2023, a dispensa de registro da vacina foi renovada por meio do Circuito Deliberativo 176/2023 e publicizada por meio do Despacho da

Diretoria Colegiada da Anvisa nº 17 de 2023.

Posteriormente, em 11 de setembro de 2023, a dispensa de registro da vacina foi novamente renovada por meio do Circuito Deliberativo 903/2023 e publicizada por meio do Despacho da Diretoria Colegiada da Anvisa nº 111 de 2023.

Conforme disposto na Resolução RDC 747/2022, a dispensa de registro concedida é válida por 180 dias, podendo ser renovada mediante solicitação do Ministério da Saúde.

Desta forma, o Ministério da Saúde enviou o Ofício nº 292/2024/SVSA/MS (SEI nº 2822152) datado de 19 de fevereiro de 2024, solicitando a renovação da dispensa de registro da vacina Varíola Mpx (Vacina Jynneos), fabricada pela empresa Bavarian Nordic A/S.

Considerando que em 11 de maio de 2023, a Organização Mundial da Saúde emitiu declaração de que a Mpx deixou de ser classificada como uma Emergência de Saúde Pública Global, o Ministério da Saúde declarou que não há previsão para novas aquisições desta vacina nem mesmo para incorporação desta vacina no PNI.

Porém, a fim de permitir a continuidade das estratégias de vacinação em curso, utilizando o estoque remanescente de vacinas de 4.054 doses, conforme declarado pelo Ministério da Saúde no email 2860419, o Ministério da Saúde solicitou a renovação da dispensa de registro da vacina.

Até o momento, não há no Brasil, nenhuma vacina registrada ou autorizada com a indicação de prevenção da Mpx. A vacina Jynneos, autorizada pela FDA, ou Imvanex, autorizada pela EMA, fabricada pela empresa Bavarian Nordic A/S, localizada na Dinamarca é, até o momento a única vacina aprovada por outras autoridades reguladoras consideradas de referência pela Anvisa, FDA (Estados Unidos) [1] e EMA (União Europeia) [2].

A vacina objeto deste pedido de renovação da dispensa de registro é:

- **Nome comercial: JYNNEOS** (EUA) ou **IMVANEX** (EMA)

- **Substância Ativa (IFA):** vacina de vírus ankara modificado - vivo atenuado de replicação deficiente

- **Fabricantes:**

- Bavarian Nordic A/S Hejreskovvej 10A 3490 Kvistgaard Denmark

- IDT Biologika GmbH Am Pharmapark D06861 Dessau-Roßlau Germany

- **Apresentação:** frasco - vacina vírus ankara

modificado - suspensão injetável

- **Composição:** 0.5 mL x 10⁸ até 3.95 x10⁸ (Inf. U).

0.61 mg de Tris (Tris-hydroxymethylamino methane, Trometamol), 4.1 mg de Cloreto de Sódio q.s.p água para injeção.

- **Indicação de uso/posologia:** Prevenção de varíola e Mpox em adultos maiores de 18 anos de idade com alto risco de infecção por essa doença. Administrar duas doses (0.5mL cada) com 4 semanas de intervalo, por via subcutânea ou intradérmica. Essa vacina não deve ser administrada por via intra-muscular.

Esse é o relatório, passo à análise.

2. **Análise**

A dispensa de registro já concedida prevista da Resolução RDC 747 de 19 de agosto de 2022 está em linha com a 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, vejamos:

*Art. 6º **A Agência terá por finalidade institucional promover a proteção da saúde da população**, por intermédio do controle sanitário da produção e da comercialização de produtos e serviços submetidos à vigilância sanitária, inclusive dos ambientes, dos processos, dos insumos e das tecnologias a eles relacionados, bem como o controle de portos, aeroportos e de fronteiras.*

Ainda, segundo a Lei nº 8.080, de 1990, que estrutura e organiza o Sistema Único de Saúde - SUS, temos que:

*" Art. 6º (...) § 1º Entende-se por vigilância sanitária um conjunto de ações capaz de eliminar, diminuir ou **prevenir riscos à saúde** e de intervir nos problemas sanitários decorrentes do meio ambiente, da produção e circulação de bens e da prestação de serviços de interesse da saúde, abrangendo:*

I - o controle de bens de consumo que, direta ou indiretamente, se relacionem com a saúde, compreendidas todas as etapas e processos, da produção ao consumo; e

II - o controle da prestação de serviços que se relacionam direta ou indiretamente com a saúde." (grifo nosso)

Considerando o conceito de "risco", entendido como a probabilidade de ocorrência de um evento e seus impactos. O risco sanitário relaciona-se à probabilidade de um produto ou serviço sujeito à vigilância sanitária resultar em agravos para a saúde da população. A qualificação do risco sanitário envolve

diversos aspectos, intrínsecos e extrínsecos, potenciais e fáticos, relacionados ao produto, estabelecimento ou serviço referente, em todo seu ciclo de vida, desde o desenvolvimento, passando pela produção e comercialização até o consumo e, por fim, o descarte.

A Lei nº 8080 de 1990, em seu § 1º do Art. 6º, se refere a "um conjunto de ações capaz de eliminar, diminuir ou prevenir riscos à saúde" está se reportando ao risco sanitário.

Assim, destaco a missão da Anvisa:

"Proteger e promover a saúde da população brasileira, atuando com excelência científica na regulação dos produtos, serviços e ambientes sujeitos à vigilância sanitária, fomentando o acesso, reduzindo riscos e apoiando o desenvolvimento do país em ação integrada ao Sistema Único de Saúde" (grifo nosso)

Ressalto que a missão da Anvisa adentra em instrumentos nucleares da atuação sanitária, destacadamente o risco das atividades sujeitas à regulação sanitária. Cabe ainda destacar que além da "proteção", compete à Anvisa a "promoção", ou seja, o estímulo e impulso à adequadas e melhores condições de saúde.

Desta forma, a atuação institucional da Agência não se restringe às regulamentações e às ações para evitar os agravos à saúde, mas, contempla também a ampliação do acesso, reduzindo riscos e apoiando o desenvolvimento do país.

Ponto que todas as decisões da Anvisa devem ser precedidas de avaliação/motivação, e estas devem se pautar pela ponderação do risco sanitário envolvido, considerando sempre o impacto para a saúde pública, de um ato autorizativo e também de um ato vedatório.

Relembro que a Mpox é uma zoonose viral (um vírus transmitido aos seres humanos a partir de animais) com sintomas semelhantes aos observados no passado em pacientes com varíola, embora seja clinicamente menos grave. Com a erradicação da varíola em 1980 e o subsequente encerramento da vacinação contra a varíola, a Mpox emergiu como o ortopoxvírus mais importante para a saúde pública [3].

O vírus causador da doença Mpox é um vírus de DNA de fita dupla envelopado que pertence ao gênero *Orthopoxvirus* da família *Poxviridae* [4].

A Mpox é uma doença de importância para a saúde pública global, pois afeta os países da África Ocidental e Central, bem como o resto do 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 maio de 2022, vários casos de Mpox foram identificados em vários países não endêmicos [\[5\]](#).

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.

A transmissão por partículas respiratórias por gotículas geralmente requer contato pessoal prolongado, o que coloca os profissionais de saúde, membros da família e outros contatos próximos de casos ativos em maior risco. No entanto, a cadeia de transmissão documentada mais longa em uma comunidade aumentou nos últimos anos de 6 para 9 infecções sucessivas de pessoa para pessoa. Isso pode refletir o declínio da imunidade em todas as comunidades devido à cessação da vacinação contra a varíola.

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. Embora o contato físico próximo seja um fator de risco bem conhecido para transmissão, não está claro neste momento se a Mpox pode ser transmitida especificamente através de vias de transmissão sexual. Estudos são necessários para entender melhor esse risco.

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

A Mpox é geralmente 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.

Em 11 de maio de 2023 a Organização Mundial da Saúde declarou o fim da emergência de saúde pública de importância internacional relacionada à Mpox, devido ao declínio do número de casos, entretanto solicita que sejam mantidos esforços sustentados de modo a gerir os riscos para a saúde pública provocados pela Mpox.

O Comitê de Emergência sobre varíola dos macacos (Mpox) enfatizou a necessidade de parcerias de longo prazo para mobilizar o apoio financeiro e técnico necessário para sustentar a vigilância, as medidas de controle e a investigação para a eliminação a longo prazo da transmissão entre humanos, bem como a mitigação das transmissões zoonóticas, sempre que

possível [7].

Ao declarar o fim da emergência global relacionada a Mpox, o comitê emitiu as recomendações temporárias revistas para o período de transição, dentre as quais, destaco:

“(...) Continuar a disponibilizar vacinas para vacinação preventiva primária (pré-exposição) e pós-exposição para pessoas e comunidades com alto risco de Mpox.” [8]

Embora a vacinação contra a varíola tenha sido protetora no passado, hoje pessoas com menos de 40 a 50 anos de idade (dependendo do país) podem ser mais suscetíveis à varíola 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 [9].

Mundialmente, já foram 93.921 casos confirmados e 179 óbitos confirmados pela Mpox, em 117 países [10].

A respeito do status regulatório internacional, a vacina Jynneos está regularmente aprovada na FDA para a prevenção da varíola e varíola dos macacos em adultos com 18 anos de idade ou mais, determinados como de alto risco para infecção por varíola ou varíola dos macacos [11].

Na Europa, a vacina Imvanex está recomendada pela EMA (European Medicines Agency - EU) para a proteção de adultos contra a Mpox [12].

A eficácia da vacina Jynneos foi observada nos Estados Unidos por meio de um estudo caso-controle, em que se observaram 2.193 pacientes com a doença e 8.319 pacientes controle, cenário em que a eficácia ajustada da vacina foi de 66,0% nos pacientes que receberam 2 doses da vacina (disponível em: <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa2215201>).

Assim, uma vez que, ainda nesse momento, os insumos para tratamento ou prevenção continuam sendo somente 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 Mpox.

Em uma publicação recente da Organização Mundial da Saúde sobre o cenário da Mpx na República do Congo, ressalta que as doenças infecciosas são além das fronteiras e aponta para o benefício do uso da vacina a fim de prevenir as infecções e prevenir a ocorrência de casos graves, conforme:

....

As vacinas para a prevenção da varíola são compostas pelo vírus vaccinia e foram inicialmente desenvolvidas como vacinas mais seguras para efeitos de preparação contra a varíola: estão disponíveis vacinas de terceira geração que causam menos efeitos secundários do que as vacinas utilizadas durante a erradicação da varíola. Estas incluem MVA-BN, aprovada pela primeira vez para a prevenção de mpox em 2019 e a vacina LC16-KMB aprovada para mpox em 2022. Estas vacinas oferecem 66-90% de protecção contra mpox devido à semelhança antigénica dos vírus que causam varíola e mpox. . Alguns países mantêm stocks de vacinas contra a varíola e a varíola, especialmente desde o início do surto global em 2022. A vacinação contra a varíola é recomendada para pessoas em risco de contrair a doença, incluindo crianças, e pessoas que tenham estado em contacto próximo com alguém. quem tem mpox. (disponível em: <https://www.who.int/emergencies/disease-outbreak-news/item/2023-DON493> consultado em 15/03/2024)

Devido à necessidade de se garantir celeridade no acesso aos medicamentos ou vacinas para atendimento ao Ministério da Saúde e ao SUS, A Resolução RDC 747 de 19 de agosto de 2022, prevê 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).

Da mesma forma, a normativa também prevê ainda, que Ministério da Saúde solicite a renovação da renovação da dispensa de registro junto à Anvisa, mediante a apresentação do relatório de monitoramento e avaliação sobre os benefícios e os riscos do uso do produto no Brasil.

Sendo assim, o Ministério da Saúde protocolou na data de 21 de fevereiro de 2024, o pedido de renovação da dispensa de registro da vacina Jynneos, fabricada pela Bavarian Nordic A/S, por meio do Ofício nº 292/2024/SVSA/MS (2822152).

Os dados de monitoramento da vacina foram apresentados por meio da NOTA TÉCNICA Nº 5/2024-CGFAM/DPNI/SVSA/MS (2822158), que concluiu, em síntese, pela segurança da aplicação da vacina contra Mpox no Brasil, conforme:

“O monitoramento realizado demonstrou a segurança da vacinação contra a MPOX, até o momento, no Brasil. Os resultados apresentados são coerentes com os achados encontrados na literatura. Sabe-se que os ESAVI podem variar de pessoa para pessoa, contudo, os eventos detectados se encontram dentro da frequência esperada. O monitoramento da segurança da vacina Jynneos no Brasil, durante a emergência da MPOX, não identificou nenhum sinal de segurança novo ou inusitado. Deve-se considerar, contudo, que o número de doses aplicadas (< 27 mil doses) pode não ter sido suficiente para a detecção de eventos raros ou de interesse especial.”

A Gerência de Farmacovigilância se manifestou nesse processo, por meio da NOTA TÉCNICA Nº 15/2024/SEI/GFARM/GGMON/DIRE5/ANVISA (2842084), que emitiu a seguinte consideração:

"Até o dia 04 de março de 2024, a Anvisa recebeu por meio do sistema VigiMed apenas 3 notificações relacionadas à "Smallpox vaccine", as quais relatam os eventos de enxaqueca, prurido, erupção cutânea, calor cutâneo, lesão de pele, inchaço extenso do membro vacinado e dor no local da vacinação. Em consulta à base de dados globais de notificações de eventos adversos a medicamentos, foram encontradas 3140 notificações para "Smallpox vaccine live (MVA-BN)", princípio ativo da vacina Jynneos, sendo 218 casos (6,9%) classificados como graves. A maioria das notificações foi reportada pelos Estados Unidos (60,9%) Os principais eventos mundiais notificados podem ser verificados na figura abaixo. Os eventos são compatíveis com os riscos descritos na bula europeia e na bula americana."

Destaco que o rito de dispensa de registro nos termos da Resolução RDC 747/2022 visa a simplificação documental do processo de autorização de uso e de importação, priorizando a análise desses processos pela Anvisa, de modo a permitir o acesso célere à vacina e medicamento já autorizado por outra autoridade regulatória estrangeira, semelhante ao modelo já adotado para as importações pela via *Covax Facility*.

Pelo exposto, pontuo que a renovação da dispensa de registro tem o objetivo de conferir previsibilidade e agilidade ao processo de importação de vacinas e medicamentos a serem utilizados para a prevenção e tratamento da Mpox.

Ademais apontamos para a necessidade de desenvolvimento de diagnósticos rápidos e específicos para

Mpox, necessidade de novos desenvolvimentos e melhorias na eficácia da terapêutica e das vacinas a fim de evitar futuros surtos de Mpox (disponível em: <https://www.jmb.or.kr/journal/view.html?uid=6291&vmd=Full> consultado em 15/03/2024).

Considero também necessário que o país e as pessoas mantenham a vigilância e consciência dos sintomas e modos de transmissão da Mpox.

Por fim, ainda que a Mpox não está mais configurada como uma emergência de saúde pública de importância internacional, a Organização Mundial da Saúde recomenda que os Estados Parte continuem a empenhar esforços no sentido de melhorar o acesso a diagnósticos, vacinas e tratamentos particularmente para pessoas e comunidades com alto risco para Mpox [13].

3. **Voto**

Por todo o exposto, **VOTO pela APROVAÇÃO da renovação dispensa, em caráter excepcional e temporário, do registro, da vacina Jynneos e da vacina Imvanex**, fabricadas pela empresa Bavarian Nordic, a serem adquiridas pelo Ministério da Saúde para imunização de adultos com idade igual ou superior a 18 anos, para prevenção da Mpox, em virtude das recomendações emitidas pela Organização Mundial da Saúde, nos termos e condições previstos neste voto.

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

Dessa forma, solicito a inclusão em Circuito Deliberativo para a deliberação pela Diretoria Colegiada.

REFERÊNCIAS:

[1] Disponível em: <https://www.fda.gov/vaccines-blood-biologics/jynneos>. Acessado em 14/03/2024.

[2] Disponível em: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/imvanex#overview-section>. Acessado em 01/09/2023.

[3] Disponível em: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/monkeypox> Consultado em 14/03/2024.

[4] Disponível em: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/monkeypox> Acessado em 14/03/2024.

[5] Disponível em: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/monkeypox> Acessado em 14/03/2024.

[6] Disponível em: (<https://www.who.int/news-room/fact->

[sheets/detail/monkeypox](#) Acessado em 14/03/2024.

[7] Disponível em: <https://www.paho.org/en/news/11-5-2023-who-declares-end-mpox-emergency-calls-sustained-efforts-long-term-management-disease> Acessado em 01/09/2023.

[8] Disponível em: [https://www.who.int/news/item/11-05-2023-fifth-meeting-of-the-international-health-regulations-\(2005\)-\(ihr\)-emergency-committee-on-the-multi-country-outbreak-of-monkeypox-\(mpox\)](https://www.who.int/news/item/11-05-2023-fifth-meeting-of-the-international-health-regulations-(2005)-(ihr)-emergency-committee-on-the-multi-country-outbreak-of-monkeypox-(mpox)) Acessado em 01/09/2023.

[9] Disponível em: <https://www.who.int/news-room/factsheets/detail/monkeypox>. Acessado em 14/03/2024.

[10] Disponível em: https://worldhealthorg.shinyapps.io/mpx_global/ Acessado em 14/03/2024.

[11] Disponível em: <https://www.fda.gov/vaccines-blood-biologics/jynneos> Acessado em 14/03/2024.

[12] Disponível em: <https://www.ema.europa.eu/en/news/ema-recommends-approval-imvanex-prevention-monkeypox-disease> Acessado em 14/03/2024.

[13] Disponível em: [https://www.who.int/news/item/11-05-2023-fifth-meeting-of-the-international-health-regulations-\(2005\)-\(ihr\)-emergency-committee-on-the-multi-country-outbreak-of-monkeypox-\(mpox\)](https://www.who.int/news/item/11-05-2023-fifth-meeting-of-the-international-health-regulations-(2005)-(ihr)-emergency-committee-on-the-multi-country-outbreak-of-monkeypox-(mpox)) Acessado em 01/09/2023.



Documento assinado eletronicamente por **Meiruze Sousa Freitas, Diretora**, em 15/03/2024, às 13:27, 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 **2857700** e o código CRC **AC034301**.

Referência: Processo nº 25351.905294/2024-94

SEI nº 2857700