

Alerta

Monitoramento do HORIZONTE TECNOLÓGICO

#04

2022

Vacina para a prevenção da Monkeypox



SUPERVISÃO

Vania Cristina Canuto Santos – Ministério da Saúde
Clementina Corah Lucas Prado – Ministério da Saúde

ELABORAÇÃO

Aline do Nascimento – Ministério da Saúde

REVISÃO INTERNA

Tacila Pires Mega- Ministério da Saúde
Laís Lessa Neiva Pantuza - Ministério da Saúde
Thais Conceição Borges - Ministério da Saúde

PROJETO GRÁFICO

Patricia Gandara – Ministério da Saúde

CONTATOS

Tel.: (61) 3315-3502

E-mail: mht.conitec@saude.gov.br

Site: <https://www.gov.br/conitec/pt-br>

Brasília, Setembro de 2022

APRESENTAÇÃO

Este documento foi elaborado com base nas evidências disponíveis, com a finalidade de informar à sociedade quanto aos potenciais impactos de tecnologias emergentes e novas para a prevenção da *Monkeypox*. O material não é um guia de prática clínica e não representa posicionamento do Ministério da Saúde quanto à utilização das tecnologias em saúde abordadas.

Seguindo a orientação do documento da sala de situação – *Monkeypox* da Secretaria de Vigilância em Saúde do Ministério da Saúde optou-se por denominar a doença varíola dos macacos como *Monkeypox* para evitar que haja um estigma e ações contra os Primatas Não Humanos (PNH), apesar do estrangeirismo.

CONFLITOS DE INTERESSES

Os autores declaram não possuir conflitos de interesse com o tema.

SUMÁRIO

1. A TECNOLOGIA	5
1.1 Descrição da tecnologia	5
1.2 Condição clínica	6
2. INFORMAÇÕES REGULATÓRIAS.....	8
2.1 Informações sobre registro	8
2.2 Limitações de uso da tecnologia	10
2.3 Avaliações por agências de avaliação de tecnologias em saúde e instituições de saúde internacionais	10
3. PANORAMA DE DESENVOLVIMENTO	12
3.1 Estratégia de busca.....	12
3.2 Estudos identificados.....	12
3.3 Resultados com a vacina	17
REFERÊNCIAS	23
APÊNDICE 1 – Estratégias de busca nas bases de dados	26

1. A TECNOLOGIA

1.1 Descrição da tecnologia

A vacina *smallpox* e *monkeypox*^a, conhecida pelos nomes comerciais Imvanex[®], Jynneos[®], Imvamune[®] ou MVA (*Modified Vaccinia Ankara*) é composta pelo vírus *vaccinia* Ankara vivo, atenuado e modificado¹. Como o nome já diz, a vacina é indicada para a profilaxia, em adultos, de infecções provocadas pelos vírus *Smallpox* (causador da varíola humana) e *Monkeypox*, ambos do gênero ortopoxvírus.

Essa vacina é produzida pela empresa *Bavarian Nordic*, sendo sua apresentação farmacêutica em frasco com suspensão injetável na concentração 0,5 ml^b por dose. É administrada por via subcutânea na posologia de duas doses de 0,5 ml em um intervalo de 28 dias². A vacina deve ser armazenada em temperatura de -20°C a +/-5°C, tendo validade de 36 meses. Pode ser conservada entre -60°C a -40°C por 60 meses a partir da data de fabricação e, após descongelada, poderá ser mantida a 2°C a 8°C por 12 horas².

Imvanex[®] é uma vacina de terceira geração para os ortopoxvírus. As vacinas de primeira geração (Dryvax, APSV, LC16m8) e segunda geração (ACAM-2000) foram desenvolvidas para *smallpox* e também contêm vírus vivo atenuado, mas causam mais eventos adversos. A vacina de primeira geração não é mais utilizada, e a de segunda geração é usada apenas para população em risco, como militares e profissionais de saúde nos Estados Unidos da América (EUA)¹. Baseado na similaridade entre os vírus, a vacina ACAM-2000, apesar de não ser indicada para *monkeypox*, sob protocolo em estudos clínicos de acesso expandido, tem sido administrada em pessoas expostas ao vírus. Entretanto, é importante destacar que ACAM-2000 pode causar efeitos adversos potencialmente graves, incluindo miocardite e pericardite (5,7 casos por 1.000 vacinados, de acordo com o produto aprovado pela *US Food and Drug Administration – FDA*)⁴.

No caso da vacina de terceira geração (composta pelo vírus *vaccinia* Ankara

^a *Smallpox and Monkeypox vaccine (Live Modified Vaccinia Virus Ankara)*.

^b Equivalente ao título de 5 x 10⁷ de Inf.U (Inf.U = *infectious units* ou unidades de infecção)

vivo, atenuado e modificado), seu desenvolvimento apresentou um perfil de segurança favorável, o que alterou significativamente a relação risco/benefício quando comparado às gerações anteriores de vacina para *smallpox*. Desse modo, ela pode ser utilizada por toda a população, inclusive imunocomprometidos ou pessoas com doenças cutâneas⁴. A segurança e eficácia da vacina não foi avaliada em crianças com idade inferior a 18 anos³.

1.2 Condição clínica

O vírus que causa a doença *monkeypox* é um ortopoxvírus, membro da família Poxviridae. Os sintomas são semelhantes aqueles da varíola humana (*smallpox*), mas menos graves. A família Poxviridae é composta por vírus epiteliotróficos, ou seja, que são capazes de afetar pele e mucosa em vários sítios corporais. São capazes de infectar uma variedade de animais, incluindo insetos, pássaros, répteis, marsupiais e mamíferos. O mais conhecido de todos os ortopoxvírus é o *Smallpox*, agente causador da varíola humana (*variola major* ou *smallpox disease*); outros membros da família são os vírus *Monkeypox*, *Cowpox*, Orf e *vaccinia*⁴.

A *monkeypox* é uma zoonose, ou seja, uma doença transmitida de animais para humanos. Os casos são frequentemente encontrados perto de florestas tropicais onde existem animais que carregam o vírus, em especial nas florestas tropicais da África. Evidências de infecção pelo vírus *Monkeypox* foram encontradas em esquilos, ratos caçados na Gâmbia e diferentes espécies de macacos. A transmissão de humano para humano é limitada, mas pode ocorrer por contato com fluidos corporais, lesões na pele ou em superfícies internas de mucosas, como boca ou garganta, secreções respiratórias e objetos contaminados⁴.

A doença se apresenta com um início súbito de sintomas inespecíficos, incluindo febre, dor de cabeça, mal-estar e dor intensa nas costas, que é seguida por erupção cutânea característica e formação de lesões que se desenvolvem em pústulas e, finalmente, formam crostas⁴.

O período de incubação da doença é geralmente de 6 a 13 dias, mas pode

variar de 5 a 21 dias. Casos graves ocorrem mais comumente entre crianças e estão relacionados à extensão da exposição ao vírus, ao estado de saúde do paciente e à natureza das complicações. As deficiências imunológicas subjacentes também podem levar a piora no quadro da doença. As complicações 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 desconhecida⁵.

A varíola humana é uma doença reconhecida há séculos e foi uma das principais causas de mortes por infecções em todo o mundo. Somente no século 20, estima-se que tenha sido responsável por mais de 300 milhões de mortes – mais do que as estimativas para a malária (250 milhões), tuberculose (150 milhões) ou gripe espanhola (100 milhões). Em 1967, a Organização Mundial de Saúde (OMS) estimou que dos 15 milhões de indivíduos que contraíram varíola humana naquele ano, 2 milhões morreram. No entanto, no mesmo ano, a OMS iniciou um plano global para erradicar a varíola humana por meio de vacinação. O sucesso dessa campanha de erradicação universal foi anunciado em 1980, quando, na Assembleia de Saúde, foi declarada que a doença foi completamente eliminada⁴.

Após a erradicação da varíola humana em 1980 e o subsequente declínio da imunidade induzida pela vacina, o vírus *Monkeypox* emergiu como o poxvírus mais importante entre aqueles que infecta humanos em populações não vacinadas contra *smallpox*, principalmente em países da África Central e Ocidental, com concentração de casos na República Democrática do Congo (RDC)^{4,6}. O relato mais recente, correspondente ao período de 2011 a 2015, identificou que a incidência média anual de *monkeypox* na RDC foi de 14,1 por 100.000 habitantes (Intervalo de Confiança - IC 95%: 13,3 a 15,0), sendo maior entre os homens com idade entre 10 e 19 anos. Do total de casos confirmados com histórico completo de exposição (n=837), 36,9% relataram ter tido contato com pelo menos um animal e 33,3% relataram contato com pelo menos um humano sintomático como única exposição nas três semanas anteriores ao início dos sintomas. A incidência de casos de *monkeypox* confirmados entre os presumidos não vacinados contra *smallpox* foi maior que 2,5 vezes em comparação com os vacinados (taxa de incidência = 2,73; IC 95%: 2,21 a 3,40)⁷.

Ainda não está evidenciada se indivíduos previamente vacinados contra *smallpox* estão protegidos do *monkeypox*; estudos observacionais a fim de evidenciar se existe ou não proteção estão em andamento.

Desde o início de maio de 2022, um surto da doença envolveu a maioria dos países europeus, bem como as Américas do Norte e do Sul. No dia 23 de julho de 2022, a *monkeypox* foi classificada pela OMS como uma Emergência de Saúde Pública de Importância Internacional⁸. De acordo com a OMS, no período de 01 de janeiro a 30 de agosto de 2022, foram contabilizados cerca de 48.895 casos e 15 mortes acumuladas, reportadas por 90 países, com destaque para o número de casos nos Estados Unidos da América (n=17.333), Espanha (n=6.543), Alemanha (n=3.455), França (n=3.421) e Reino Unido (n=3.340)⁹. No Brasil, de acordo com o Centro de Operação de Emergências para *monkeypox*, até 29 de agosto de 2022, foram notificados 4.693 casos confirmados e uma morte em 21 unidades da federação⁹.

2. INFORMAÇÕES REGULATÓRIAS

2.1 Informações sobre registro

A Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa) aprovou no dia 25 de agosto de 2022 a dispensa de registro para que o Ministério da Saúde importe e utilize no Brasil a vacina (nomes comerciais Jynneos[®] ou Imvanex[®]) para imunização contra a *monkeypox*. A dispensa temporária e excepcional se aplica somente ao Ministério da Saúde e terá validade de seis meses, desde que não seja expressamente revogada pela Anvisa². A indicação está condicionada à prevenção de *smallpox* e *monkeypox* em adultos com idade a partir de 18 anos e alto risco de infecção por essas doenças. A administração deve ser realizada em posologia de duas doses (0,5 ml) com um intervalo de 28 dias².

A vacina (nome comercial Jynneos[®]) possui registro sanitário na agência FDA desde 19 de setembro de 2019 para a profilaxia de *smallpox* e *monkeypox* em adultos com idade a partir de 18 anos¹¹. No dia 09 de agosto de 2022, a agência passou a permitir que uma fração da dose seja administrada intradermicamente.

Isso aumentará o número total de doses disponíveis para uso em até cinco vezes, uma vez que a dose intradérmica é de 0,1 ml. Entretanto, duas doses da vacina, administradas com quatro semanas (28 dias) de intervalo, ainda serão necessárias¹². Essa autorização adicional foi baseada nos resultados do estudo patrocinado pelo *National Institute of Allergy and Infectious Diseases* (NIAID) iniciado em 2010, no qual a vacina Jynneos[®] foi administrada em duas doses pela via intradérmica em comparação com a via subcutânea. Os resultados do estudo demonstraram que a administração intradérmica produziu uma resposta imune muito semelhante à administração subcutânea e concluiu que as formas intradérmica e subcutânea geram respostas imunes celulares semelhantes¹³.

Na *European Medicines Agency* (EMA), a vacina (nome comercial Imvanex[®]) possui registro desde 31 de julho 2013 para profilaxia de *smallpox*. O registro foi atualizado em 21 de julho de 2022 para ampliar a indicação para prevenção da *monkeypox* em adultos a partir de 18 anos³. O esquema terapêutico é de duas doses (0,5 ml), em intervalos de 28 dias, para indivíduos não vacinados contra *smallpox* previamente, e de uma dose (0,5 ml) de reforço para aqueles vacinados contra *smallpox* previamente. Para a população de imunocomprometidos que recebeu vacina contra *smallpox* previamente, são recomendadas duas doses de reforço com intervalo de 28 dias³.

Em novembro de 2020, a *Health Canada* estendeu a aprovação da vacina (nome comercial Imvamune[®]) para incluir indicações adicionais – especificamente, *monkeypox* e outras doenças relacionadas aos ortopoxvírus – em adultos com 18 anos de idade ou mais, classificados como de alto risco à exposição¹.

A vacina é aprovada pela Agência Reguladora de Medicamentos e Produtos de Saúde do Reino Unido (*Medicines and Healthcare products Regulatory Agency – MHRA*) para a prevenção da *smallpox*. Para a indicação de *Monkeypox* a vacina ainda é de uso *off-label*¹⁴.

Para a prevenção da *monkeypox*, as agências sanitárias têm considerado em sua análise que a eficácia do vacina de *smallpox* pode ser inferida a partir de estudos em animais. Além disso, devido à semelhança entre o vírus da vacina (vírus *vacínia* modificado – Ankara) e os vírus da *smallpox*, *monkeypox* e da *vacínia*, espera-se que os anticorpos produzidos após o uso da vacina protejam para as demais doenças.

2.2 Limitações de uso da tecnologia

A vacina está indicada para adultos com idade igual ou superior a 18 anos. Não há evidência de segurança em menores de 18 anos e maiores de 65 anos.

Ao disponibilizar a vacinação, o local deve ter disponível tratamento médico adequado para gerenciar possíveis reações anafiláticas. Pessoas que experimentaram uma reação alérgica grave após uma dose anterior de Jynneos® ou Imvanex®, ou após a exposição a qualquer componente da sua formulação, podem ter maior risco de reações alérgicas graves. O risco de uma reação alérgica grave deve ser pesado contra o risco para doença.

Pessoas imunocomprometidas, incluindo àquelas que receberam terapia com imunossupressores, podem ter uma resposta imune menor à vacina. Gestantes possuem risco de perda gestacional e defeitos congênitos. Não há dados suficientes para confirmar se a vacina é secretada no leite materno².

2.3 Avaliações por agências de avaliação de tecnologias em saúde e instituições de saúde internacionais

Foram buscados relatórios de Avaliação de Tecnologia em Saúde – ATS em agências e instituições de saúde internacionais, para auxiliar na avaliação do uso da vacina na prevenção da *monkeypox*. A pesquisa foi realizada em 30 de agosto de 2022 e incluiu as seguintes instituições:

- *National Institute for Health and Care Excellence (NICE)* e *National Institute for Health Research Innovation Observatory (NIHRIO)* – Inglaterra;
- *Scottish Medicines Consortium (SMC)* - Escócia;
- *UK Health Security Agency (UKHSA)* – Reino Unido;
- *National Institute of Health (NIH)* – Estados Unidos da América;
- *Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH)* – Canadá;
- *Pharmaceutical Benefits Advisory Committee (PBAC)* – Austrália;

- *Federal Institute for Drugs and Medical Devices (BfArM)* – Alemanha;
- *European Network for Health Technology Assessment (EUnetHTA)*;
- *Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud (IETS)* – Colômbia;
- *Instituto de Efectividad Clínica y Sanitaria (IECS)* – Argentina;

As informações identificadas estão apresentadas no Quadro 1. Não foram identificados relatórios de ATS ou outros documentos sobre a vacina para as demais instituições não contempladas no Quadro 1.

Quadro 1: Avaliação em Agências de ATS e Instituições de Saúde Internacionais.

Agência / Instituição	Data de publicação / atualização	Tipo de documento	Parecer / Recomendação
CADTH ¹⁵	10 de junho de 2022	Notícia	O Comitê Consultivo Nacional sobre Imunização emitiu orientações provisórias sobre o uso de <i>Imvamune</i> [®] para profilaxia pós-exposição em adultos com exposição de alto risco a um caso provável ou confirmado de <i>monkeypox</i> ou em um ambiente onde a transmissão esteja ocorrendo.
BfArM ¹⁶	Julho de 2022	Extensão de indicação	Extensão da indicação da vacina <i>Imvanex</i> [®] para incluir a imunização ativa contra a <i>monkeypox</i> . <i>Imvanex</i> [®] já havia sido autorizado para a imunização ativa contra a <i>smallpox</i> .
NIH ¹⁷	21 de agosto de 2022	Recomendação	O NIAID do NIH forneceu apoio no desenvolvimento da vacina <i>Jynneos</i> [®] como uma alternativa às vacinas de <i>smallpox</i> <i>Dryvax</i> e <i>ACAM2000</i> no que tange os eventos adversos das últimas. Os estudos avaliaram a segurança, imunogenicidade, duração da proteção e via de administração da vacina. O comitê recomenda que cada uma das três vacinas aprovadas para a <i>smallpox</i> também podem ser usadas para prevenir <i>monkeypox</i> em indivíduos expostos aos vírus, desde que a vacina seja administrada o mais rápido possível após a exposição.
UKHSA ¹⁸	26 de agosto de 2022	Recomendação	Recomenda o uso de vacinação pré e pós-exposição a <i>monkeypox</i>

Legenda: NIAID – *National Institute of Allergy and Infectious Disease* NIH – *National Institute of Health*; BfArM – *Federal Institute for Drugs and Medical Devices*; CADTH – *Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health*; UKHSA – *UK Health Security Agency*.

3. PANORAMA DE DESENVOLVIMENTO

3.1 Estratégia de busca

Os ensaios clínicos com o uso da vacina *smallpox e monkeypox* (Imvanex[®], Jynneos[®] ou Imvamune) para a prevenção da *monkeypox* foram identificados, inicialmente, na base de pesquisa clínica *clinicaltrials.gov* em 04 de agosto de 2022, com atualização em 26 de agosto de 2022. Foram incluídos ensaios clínicos em qualquer fase em andamento e/ou finalizados, em até cinco anos com o uso de tecnologias para a indicação de *monkeypox*.

Além disso, foram consultadas as bases eletrônicas MEDLINE (via PubMed), EMBASE (via Periódicos Capes), Cochrane Library e o Cortellis da Clarivate Analytics¹ em 26 de agosto de 2022. As estratégias de busca foram elaboradas com os termos relacionado à doença e à tecnologia, assim como seus sinônimos e códigos de pesquisa, sem filtro para a fase de desenvolvimento. O Apêndice 1 apresenta o detalhamento de todas as estratégias de busca utilizadas.

Adicionalmente, o nome da doença e da tecnologia foram pesquisados nos sítios eletrônicos das agências regulatórias FDA¹⁹, EMA²⁰ e Anvisa²¹.

A seguir, estão apresentadas as evidências científicas da tecnologia em identificadas nas bases pesquisadas.

3.2 Estudos identificados

A busca resultou na identificação de cinco ensaios clínicos, cujas características estão descritas a seguir.

NCT02977715

O desenho do estudo é uma coorte prospectiva conduzida na República Democrática do Congo com 1.600 profissionais de saúde, idade superior a 18 anos, e em risco de infecção por *monkeypox*. Foram administradas duas doses da vacina de vírus atenuado (Imvanex[®]) de formulação líquida (n=1.000) ou liofilizada (n=600). As duas doses foram administradas por via subcutânea no

músculo deltoide com intervalo de 28 dias, sendo os participantes seguidos por dois anos²².

O estudo iniciou em fevereiro de 2017 e tinha previsão de finalização em agosto de 2022, entretanto, ainda consta com *status* de “ativo, não recrutando”. Características adicionais do ensaio clínico são apresentadas no Quadro 2²².

NCT05512949

O estudo é um ensaio clínico de fase 2, randomizado, aberto, não controlado por placebo e multicêntrico. O objetivo do estudo é avaliar a imunogenicidade de dois regimes intradérmicos de menor dose da vacina Imvamune[®] (*Modified Vaccinia Ankara-Bavarian Nordic – MVA-BN*), comparados com a vacina subcutânea padrão, em adultos saudáveis com idade entre 18 a 50 anos, não vacinados. O planejamento é de que sejam inscritos 210 participantes, que serão randomizados para um dos três braços do estudo. Os braços com dose menor da vacina incluem: (i) braço 1 com 1/5 (equivalente a 2×10^7) da dose padrão da vacina Imvamune[®]; e (ii) braço 2 com 1/10 (equivalente a 1×10^7) da dose padrão da vacina Imvamune[®]. As doses serão administradas nos dias 1 e 29. O braço comparador (braço 3) será o regime padrão de 2 doses (1×10^8) de Imvamune[®] subcutânea²³.

O estudo iniciou em setembro de 2022 e tem previsão de finalização em dezembro de 2023. Características adicionais do ensaio clínico são apresentadas no Quadro 2²³.

NCT03745131

Durante um surto de *monkeypox* no Reino Unido em 2018, a vacina Imvanex[®] foi usada pela primeira vez para imunizar profissionais de saúde que estiveram em contato ou em risco de contato com casos de *monkeypox*. O estudo teve por objetivo avaliar as respostas de anticorpos nesses profissionais de saúde em comparação com grupo controle, para identificar se a vacina pode produzir uma resposta consistente com proteção quando usada nesse contexto²⁴.

O desenho de estudo é uma coorte prospectiva, com braço controle sem vacina. Foram avaliados quatro braços: (1) participantes que prestaram cuidados

médicos especializados a pacientes com varíola dos macacos e receberam a vacina como profilaxia pré-exposição (n=40); (2) participantes que receberam profilaxia pós-exposição após avaliação de risco de exposição à *monkeypox* (n=40); (3) participantes que prestaram cuidados médicos especializados a pacientes com *monkeypox*, mas recusaram a oferta da vacina como profilaxia pré-exposição (n=20) e (4) participantes não envolvidos no cuidado e que não tiveram exposição conhecida a pacientes com *monkeypox* e, portanto, não receberam a vacina (n=20)²⁴.

O estudo iniciou em outubro de 2018 e finalizou em novembro de 2019. Características adicionais do ensaio clínico são apresentadas no Quadro 2²⁴.

NCT05438953

O estudo MonkeyVax é uma coorte prospectiva não randomizada para avaliar a efetividade da vacinação contra *monkeypox* após exposição ao vírus. No braço com vacinação, serão utilizados o esquema vacinal normal de duas doses Imvanex® de 0,5 ml, com intervalos de 28 dias entre elas. Os desfechos serão avaliados no seguimento em até três meses. O estudo iniciou em julho de 2022 e tem previsão de finalização em julho de 2023. Características adicionais do ensaio clínico são apresentadas no Quadro 2²⁵.

NCT05513313

O estudo PAMARDSI é uma coorte prospectiva, cujo objetivo será determinar se há alguma anormalidade sugestiva de miocardite, detectada por testes eletrocardiográficos e/ou exames de sangue dentro de 35 dias após o recebimento da segunda dose da vacina Jynneos®, isoladamente ou coadministrada com outras vacinas. O estudo terá início em outubro de 2022 com a previsão de inscrição de 2.350 participantes e finalização prevista em outubro de 2030²⁶.

Serão avaliados desfechos relacionados à identificação da miocardite por um seguimento até 35 dias após as duas doses da vacina Jynneos® nos três braços de intervenção²⁶.

Quadro 2: Ensaios clínicos com Imvanex® (Jynneos® ou MVA-BN® ou Imvamune®) para a prevenção de *Monkeypox*²⁷.

Código de Identificação	Local de Realização do Estudo	Fase e desenho do estudo	Status ^a e previsão de término	Participantes (previsão)	Intervenções (N)	Desfechos Avaliados e Seguimento
NCT02977715	1 local na República Democrática do Congo	Estudo de coorte prospectiva aberta	Ativo, não recrutando, Agosto/2022	Profissionais de saúde adultos, a partir de 18 anos de idade, em risco de infecção por monkeypox N=1.600 participantes	- Imvanex® formulação líquida (n=1.000) - Imvanex® liofilizado (n=600) Concentração: 0.5 x 10 ⁸ /0,5 ml	<u>Desfecho primário (seguimento 2 anos):</u> - Proporção de participantes que desenvolveram <i>monkeypox</i> (suspeita ou confirmada); - Proporção de participantes que sofreram exposição ao vírus <i>monkeypox</i> . <u>Desfecho secundário (seguimento 2 anos):</u> - Proporção de participantes que apresentam respostas de anticorpos para ortopoxvírus nos dias 0, 14, 28, 42, 180, 365, 545 e 730 dias após o recebimento da primeira dose da vacina; - Distribuição de titulação média geométrica (<i>Geometric Mean Titers</i> - GMTs) nos dias 0, 14, 28, 42, 180, 365, 545 e 730 dias após o recebimento da primeira dose da vacina; - Segurança (eventos adversos comuns e sérios).
NCT05512949	8 locais nos Estados Unidos da América	Ensaio clínico de fase 2 randomizado	Ainda não recrutando, dezembro de 2023	Adultos saudáveis com idade entre 18 a 50 anos de idade, sem vacina prévia N=210 participantes	- Imvanex® dose de 0,1 ml intradérmica (2 x 10 ⁷) (n=70) - Imvanex® dose de 0,05 ml intradérmica (1 x 10 ⁷) (n=70) - Imvanex® dose de 0,5 ml intradérmica (1 x 10 ⁸) (n=70)	<u>Desfecho primário (seguimento 43 dias):</u> - Alteração da linha de base no anticorpo neutralizante de redução de placa do vírus Vaccinia, avaliado por títulos médios geométricos; <u>Desfecho secundário (seguimento em até 365 dias):</u> - Alteração da linha de base no pico dos Títulos Médios Geométricos (365 dias); - Alteração da linha de base no anticorpo neutralizante de redução de placa do vírus Vaccinia, avaliado por títulos médios geométricos (365 dias); - Frequência de retiradas ou descontinuação da vacinação (365 dias); - Ocorrência de eventos médicos atendidos (57 e 181 dias); - Ocorrência de eventos adversos sérios (57 e 181 dias);

Código de Identificação	Local de Realização do Estudo	Fase e desenho do estudo	Status ^a e previsão de término	Participantes (previsão)	Intervenções (N)	Desfechos Avaliados e Seguimento
						<ul style="list-style-type: none"> - Ocorrência de eventos adversos solicitados (15, 29 e 46 dias); - Ocorrência de eventos adversos não solicitados (29 e 57 dias)
NCT03745131	5 locais no Reino Unido	Estudo de coorte prospectiva	Completo, novembro de 2019	Profissionais de saúde adultos, a partir de 18 anos de idade, em risco de infecção por <i>monkeypox</i> N=120 participantes	- Imvanex®	<p><u>Desfecho primário (seguimento 28 a 56 dias):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Respostas de anticorpos à primeira dose da vacina; - Titulação de anticorpos à primeira dose da vacina (avaliado por títulos médios geométricos). <p><u>Desfecho secundário (seguimento 28 a 56 dias):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Respostas de anticorpos à segunda dose da vacina; - Titulação de anticorpos à segunda dose da vacina (avaliado por títulos médios geométricos). - Anticorpos neutralizantes a segunda dose da vacina; - Eventos adversos.
NCT05438953 MonkeyVax	1 local na França	Estudo de coorte prospectiva	Recrutando	Participantes com idade a partir de 18 anos N= 226	- Imvanex®	<p><u>Desfecho primário (seguimento 28 dias):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Proporção de falha da vacina; <p><u>Desfecho secundário (seguimento até 3 meses):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Avaliação da imunogenicidade humoral da vacina; - Avaliação de fatores associados à resposta imune; - Efetividade da vacinação pós-exposição; - Avaliação de eventos adversos após a vacinação; - Avaliar a aceitabilidade da vacinação pós-exposição; - Prevalência de infecções sexualmente transmissíveis; - Avaliação da transmissibilidade de formas assintomáticas; - Imunidade celular à vacinação pós-exposição.
NCT05513313 PAMARDSI	Estados Unidos da América	Estudo de coorte prospectiva	Ainda não recrutando	Participantes militares da ativa com idade entre 18 e 45 anos N=2.350	<ul style="list-style-type: none"> - Jynneos® sem outras vacinas - Jynneos® com outras vacinas na dose 1 - Jynneos® com outras vacinas na dose 2 	<p><u>Desfecho primário e secundário (seguimento 35 dias após 2 doses):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Número de participantes com miocardite ou pericardite;

Legenda: a – Situação do estudo atualizada até 30/08/2022.

3.3 Resultados com a vacina

As avaliações das agências sanitárias internacionais nas quais a *vacina smallpox e monkeypox* já foi registrada para a profilaxia de *monkeypox* foram baseadas em resultados de vários estudos não humanos ou em dados de uso da vacina para a profilaxia de *smallpox*.

Na União Europeia, a vacina Imvanex® está aprovada desde 2013 para a prevenção da *smallpox*. O Comitê de Medicamentos Humanos (*Committee for Medicinal Products for Human Use – CHMP*) da EMA recomendou incluir a profilaxia contra a *monkeypox* no dia 22 de julho de 2022. Esse comitê baseou sua recomendação em dados de vários estudos em animais, nos quais foi demonstrada proteção contra o vírus *monkeypox* em primatas não humanos vacinados com Imvanex®. O CHMP considerou que a eficácia da vacina na prevenção da *monkeypox* em humanos pode ser inferida a partir desses estudos³.

Os estudos com primatas não humanos demonstraram que a vacinação com Imvanex® induziu resposta imune e eficácia protetora comparáveis às vacinas tradicionais contra *smallpox* (usadas para erradicar a doença) e protegeu os animais contra as formas graves da *monkeypox*. Conforme observado com as vacinas tradicionais contra a *smallpox*, foi demonstrada uma redução significativa na mortalidade e morbidade (carga viral, perda de peso, número de lesões da varíola) em comparação com controles não vacinados³.

A imunogenicidade da vacina Imvanex® também foi avaliada em ensaios clínicos em indivíduos saudáveis, bem como em indivíduos com dermatite atópica e pessoas vivendo com HIV, não vacinados previamente com vírus *vaccinia*. Os participantes receberam duas doses de Imvanex® com quatro semanas de intervalo. As taxas de soroconversão em indivíduos não vacinados previamente com vírus *vaccinia* foram definidas como o aparecimento de títulos de anticorpos iguais ou superiores ao valor de corte do ensaio após o recebimento de duas doses de Imvanex®. A porcentagem de soroconversão, avaliada por ELISA (*Enzyme-Linked Immunosorbent Assay*), está presente na Tabela 1. Após 42 dias da última dose, as

taxas de conversão de todos os grupos foram acima de 96,0%³.

Em adultos saudáveis não vacinados contra a *smallpox*, as reações adversas mais comuns (> 10%) perguntadas sobre o local da injeção foram: dor (84,9%), vermelhidão (60,8%), inchaço (51,6%), endurecimento (45,4%) e coceira (43,1%); entre as reações adversas sistêmicas mais comuns perguntadas estão: dores musculares (42,8%), cefaleia (34,8%), fadiga (30,4%), náusea (17,3%) e calafrios (10,4%)¹.

Em adultos saudáveis com vacina contra a *smallpox* previamente, as reações adversas mais comuns (> 10%) perguntadas sobre o local da injeção foram: dor (79,5%), vermelhidão (80,9%), inchaço (67,2%), endurecimento (70,4%) e coceira (32,0%); entre as reações adversas sistêmicas mais comuns perguntadas estão: dores musculares (21,5%), fadiga (33,5%) e dor de cabeça (27,6%)¹.

O Quadro 3 apresenta a análise das forças, fraquezas da vacina Imvanex^{®1}.

Tabela 1: Taxa de soroconversão medido pelo método ELISA para a vacina Imvanex^{®3}.

Estudos	Situação de saúde	N	Dia 7 ou 14	Dia 28	Dia 42
			Taxa de soroconversão [%] (IC 95%)		
POX-MVA-005	Saudável	183	70,9 (63,7 a 77,4)	88,9 (83,4 a 93,1)	98,9 (96,0 a 99,9)
POX-MVA-008	Saudável	194	12,5 (8,1 a 18,2)	85,4 (79,6 a 90,1)	98,5 (95,5 a 99,7)
	Dermatite atópica	257	22,9 (17,8 a 28,6)	85,4 (80,5 a 89,5)	97,3 (94,5 a 98,9)
POX-MVA-011	Saudável	88	29,6 (20,0 a 40,8)	83,7 (74,2 a 90,8)	98,7 (93,1 a 100)
	HIV	351	29,2 (24,3 a 34,5)	67,5 (62,1 a 72,5)	96,2 (93,4 a 98,0)
POX-MVA-013	Saudáveis	2.119	nenhuma amostra para imunogenicidade coletada	nenhuma amostra para imunogenicidade coletada	99,7 (99,4 a 99,9)

Observação: Os estudos foram conduzidos com população não vacinada com vacina de vírus *vaccinia*, incluindo indivíduos saudáveis, com infecção por HIV e com dermatite atópica, que receberam 2 doses de Imvanex[®] com 4 semanas de intervalo para a proteção contra *smallpox*³.

Quadro 3: Análise das Forças e Fraquezas da vacina Imvanex®1.

FORÇAS	FRAQUEZAS
<ul style="list-style-type: none"> • Única vacina aprovada com indicação para prevenção da <i>monkeypox</i>. • Taxa de soroconversão acima de 99% na fase III do estudo POX-MVA-013 para indicação de <i>smallpox</i>. • No estudo de fase III POX-MVA-006 houve indução de imunidade significativamente mais forte em comparação com o concorrente (vacina contra <i>smallpox</i> ACAM-2000), ainda que tenha sido para a indicação de varíola humana. • Aprovado para uso amplo, inclusive em pessoas com sistemas imunológicos enfraquecidos e aqueles com eczema ou com membros da família com eczema. • Plataforma não replicante reduz o risco de efeitos colaterais, incluindo morte e deficiências, em comparação com a vacina de <i>smallpox</i> replicante como ACAM-2000. • Eventos adversos foram leves a moderados e foram resolvidos sem intervenção dentro de sete dias. 	<ul style="list-style-type: none"> • Requer duas doses com pelos menos 28 dias de intervalo, ao contrário da ACAM-2000 que é uma dose única. • Deve ser armazenado congelado, ou refrigerado e usado dentro de oito semanas, em comparação com ACAM-2000 liofilizado que pode ser refrigerado por 18 meses.

6. CONSIDERAÇÕES FINAIS

A *monkeypox* tem sido considerada uma doença tropical negligenciada da África Ocidental e Central há alguns anos. Entretanto, desde o início de maio de 2022, um surto da doença envolveu a maioria dos países europeus, bem como as Américas do Norte e do Sul, fazendo com que as autoridades de saúde trabalhassem rapidamente para controlar sua disseminação. Uma das estratégias avaliadas é a vacinação da população para a prevenção da doença.

O vírus que causa a *monkeypox* é um ortopoxvírus, membro da família Poxviridae, mesma família da *smallpox* (varíola humana). A *monkeypox* possui sintomas semelhantes aos observados no passado em pacientes com a varíola humana, embora seja clinicamente menos grave. Com a erradicação da varíola humana, em 1980, e o subsequente encerramento da vacinação em todo o mundo, a *monkeypox* emergiu como o ortopoxvírus mais importante para a saúde pública.

Embora a vacinação contra a varíola humana tenha sido protetora no passado, atualmente, pessoas com menos de 40 a 50 anos de idade (dependendo do país) podem ser mais suscetíveis à *monkeypox* devido à cessação das campanhas de vacinação contra a *smallpox* em todo o mundo após a erradicação da doença. Nesse sentido, a vacinação que vem ocorrendo em alguns países com a vacina para a prevenção da *monkeypox* na população mais susceptível, principalmente profissionais de saúde, tem grande importância para a saúde pública.

Vale ressaltar que a vacina, cujo nome comercial é Imvanex[®] no Reino Unido e na Europa, Jynneos[®] nos EUA e Imvamune[®] no Canadá, são o mesmo produto e contém a vacina de vírus Ankara modificado (vivo atenuado de replicação deficiente), na concentração com título não inferior a 5×10^7 Inf. U (Inf. U = *infectious units* ou unidades de infecção) por dose de 0,5 ml, todos fabricados pela mesma empresa Bavarian Nordic. Em 25 de agosto de 2022, a Anvisa concedeu a dispensa de registro temporário dessa vacina para o Ministério da Saúde, considerando a emergência em saúde do momento e o atendimento aos interesses do Sistema Único de Saúde, para garantir a celeridade no acesso à vacina para a população em risco.

Os dados que embasaram os registros nas agências sanitárias internacionais, bem como a decisão da Anvisa, foram obtidos de estudos em animais, os quais demonstraram proteção contra o vírus *monkeypox* em primatas não humanos vacinados com Imvanex® e de estudos para a proteção contra *smallpox* em humanos. Assim, a empresa Bavarian Nordic tem patrocinado estudos observacionais que estão sendo conduzidos durante o surto de *monkeypox* na Europa para confirmar os benefícios da vacina contra a doença.

REFERÊNCIAS

1. Cortelis da Clarivate. Busca Monkeypox. Disponível em: <<https://www.cortellis.com/intelligence/qsearch/%22monkeypox%20virus%20infection%22?indexBased=true&searchCategory=ALL>>. Acesso em: 20 jun. 2022.
2. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Dispensa de registro da vacina para *Monkeypox*. Disponível em: <https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/noticias-anvisa/2022/anvisa-aprova-liberacao-de-vacina-para-monkeypox-para-uso-pelo-ministerio-da-saude/SEI_ANVISA2025664Voto1792022DIRE2.pdf>. Acesso em 30 ago. 2022.
3. European Medicines Agency. Bula Imvanex. Disponível em: <<https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/imvanex>>. Acesso em: 30 ago. 2022.
4. Cortelis da Clarivate Disease Briefing - Poxvírose, disponível em: <<https://www.cortellis.com/intelligence/report/si/siDiseaseBriefing/83>>. Acesso em: 12 jul. 2022.
5. World Health Organization. Disponível em: <<https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/monkeypox>>. Acesso em: 29 ago. 2022.
6. Petersen BW, Kabamba J, McCollum AM, Lushima RS, Wemakoy EO, Muyembe Tamfum JJ, et al. Vaccinating against monkeypox in the Democratic Republic of the Congo. *Antiviral Res.* 2019 Feb;162:171-177.
7. Whitehouse ER, Bonwitt J, Hughes CM, Lushima RS, Likafi T, Nguete B, et al. Clinical and Epidemiological Findings from Enhanced Monkeypox Surveillance in Tshuapa Province, Democratic Republic of the Congo During 2011-2015. *J Infect Dis.* 2021 Jun 4;223(11):1870-1878.
8. World Health Organization. Disponível em: <<https://www.who.int/director-general/speeches/detail/who-director-general-s-statement-on-the-press-conference-following-IHR-emergency-committee-regarding-the-multi-country-outbreak-of-monkeypox--23-july-2022>>. Acesso em: 29 ago. 2022.
9. WHO Health Emergency Dashboard. Disponível em: <<https://extranet.who.int/publicemergency/#>>. Acesso em: 08 Ago. 2022.
10. Ministério da Saúde. Card Situação Epidemiológica de Monkeypox no Brasil nº 42. CIEVS – Centro de Informações Estratégicas em Vigilância em Saúde Estaduais. Disponível em: <<https://www.gov.br/saude/pt-br/composicao/svs/resposta-a-emergencias/coes/monkeypox/atualizacao-dos>>

- casos/card-situacao-epidemiologica-de-monkeypox-no-brasil-no-42/view>.
Acesso em 30 ago. 2022.
11. US Food and Drug Administration. Bula vacina JYNNEOS. Disponível em: <<https://www.fda.gov/vaccines-blood-biologics/jynneos>>. Acesso em: 26 ago. 2022.
 12. US Food and Drug Administration. News. Disponível em: <<https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/monkeypox-update-fda-authorizes-emergency-use-jynneos-vaccine-increase-vaccine-supply>>. Acesso em: 30 ago. 2022.
 13. Frey SE, Wald A, Edupuganti S, Jackson LA, Stapleton JT, El Sahly H, et al. Comparison of lyophilized versus liquid modified vaccinia Ankara (MVA) formulations and subcutaneous versus intradermal routes of administration in healthy vaccinia-naïve subjects. *Vaccine*. 2015 Sep 22;33(39):5225-34.
 14. Medicines and Healthcare Products Regulatory Agency – MHRA. Disponível em: <<https://www.gov.uk/guidance/monkeypox-outbreak-vaccination-strategy>>. Acesso em: 30 ago. 2022.
 15. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health. Disponível em: <<https://www.cadth.ca/news/cadth-conducting-innovative-review-treatment-monkeypox>>. Acesso em: 30 ago. 2022.
 16. Federal Institute for Drugs and Medical Devices (BfArM). Disponível em: <<https://www.bfarm.de/EN/BfArM/Tasks/EU-and-International/CHMP-Committee/Meeting-Highlights/2022-07.html>>. Acesso em: 30 ago. 2022.
 17. National Institute of Health. Disponível em: <<https://www.niaid.nih.gov/diseases-conditions/monkeypox-vaccines>>. Acesso em 30 ago. 2022.
 18. UK Health Security Agency (UKHSA). Disponível em: <https://assets.publishing.service.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/1100600/recommendations-for-pre-and-post-exposure-vaccination-during-a-monkeypox-incident-26-august-2022.pdf>. Acesso em: 30 ago. 2022.
 19. US Food and Drug Administration. Disponível em: <<https://www.fda.gov/>>.
 20. European Medicine Agency. Disponível: <<https://www.ema.europa.eu/en/>>.
 21. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Disponível em: <<https://www.gov.br/anvisa/pt-br>>.
 22. National Library of Medicine (U.S.). (2017, February – 2022, August). IMVAMUNE® Smallpox Vaccine in Adult Healthcare Personnel at Risk for Monkeypox in the Democratic Republic of the Congo. Identifier NCT02977715. Disponível em:

- <<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT02977715?term=%28Monkeypox+OR+Monkey+pox%29+AND+%28JYNNEOS+OR+MVA-BN+OR+Imvamune+OR+IMVANEX%29&draw=2&rank=>>. Acesso em: 26 ago. 2022.
23. National Library of Medicine (U.S.). (2022, September – 2023, December). Trial to Evaluate the Immunogenicity of Dose Reduction Strategies of the MVA-BN Monkeypox Vaccine. Identifier NCT05512949. Disponível em: <<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT05512949?term=%28Monkeypox+OR+Monkey+pox%29+AND+%28JYNNEOS+OR+MVA-BN+OR+Imvamune+OR+IMVANEX%29&draw=2&rank=2>>. Acesso em: 26 ago. 2022.
24. National Library of Medicine (U.S.). (2018, October – 2019, November). Cohort Study of Healthcare Workers Receiving Imvanex®. Identifier NCT03745131. Disponível em: <<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT03745131?term=%28Monkeypox+OR+Monkey+pox%29+AND+%28JYNNEOS+OR+MVA-BN+OR+Imvamune+OR+IMVANEX%29&draw=2&rank=3>>. Acesso em: 26 ago. 2022.
25. National Library of Medicine (U.S.). (2022, July – 2023, July). Follow-up of Contact at Risk of Monkeypox Infection: a Prospective Cohort Study (MonkeyVax). Identifier NCT05438953. Disponível em: <<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT05438953?term=%28Monkeypox+OR+Monkey+pox%29+AND+%28JYNNEOS+OR+MVA-BN+OR+Imvamune+OR+IMVANEX%29&draw=2&rank=4>>. Acesso em: 26 ago. 2022.
26. National Library of Medicine (U.S.). (2022, October – 2030, October). Assessment of Myocarditis After Replication-Deficient Smallpox Immunization (PAMARDSI). Identifier NCT05513313. Disponível em: <<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT05513313?term=%28Monkeypox+OR+Monkey+pox%29+AND+%28JYNNEOS+OR+MVA-BN+OR+Imvamune+OR+IMVANEX%29&draw=2&rank=5>>. Acesso em: 26 ago. 2022.
27. National Library of Medicine (U.S.). Search results. Disponível em: <<https://clinicaltrials.gov/ct2/results?term=%28Monkeypox+OR+Monkey+pox%29+AND+%28JYNNEOS+OR+MVA-BN+OR+Imvamune+OR+IMVANEX%29&draw=2&rank=5#rowId4>>. Acesso em: 26 ago. 2022.

APÊNDICE 1 – Estratégias de busca nas bases de dados

Estratégia de busca na base Cortellis

Data: 26/08/2022

N= 1 registro

Imvamune

Estratégia de busca na base ClinicalTrials.gov

Data: 04/08/2022, atualizado em 29/08/2022

N= 5 registros

(Monkeypox OR Monkey pox) AND (JYNNEOS OR MVA-BN OR Imvamune OR Imvanex)

Estratégia de busca na base de dados MEDLINE (via Pubmed)

Data: 26/08/2022

N= 10 registros

((Monkeypox[mh] OR Monkey Pox[tiab] OR Monkeypox[tiab]) AND (Imvamune[tiab] OR MVA-BN[tiab] OR JYNEOS[tiab] OR IMVANEX[tiab]))

Estratégia de busca na base de dados EMBASE

Data: 26/08/2022

N= 59 registros

('monkeypox'/exp OR 'monkeypox virus infection':ti,ab OR 'monkey pox':ti,ab OR 'monkeypox':ti,ab OR 'monkeypox virus'/exp OR 'monkey orthopox virus':ti,ab OR 'monkey pox virus':ti,ab OR 'monkeypox virus':ti,ab) AND ('smallpox vaccine'/exp OR 'acam 1000':ti,ab OR 'acam 2000':ti,ab OR 'acam1000':ti,ab OR 'acam2000':ti,ab OR 'anti smallpox vaccine':ti,ab OR 'attenuated live smallpox vaccine strain cvi 78':ti,ab OR 'dryvax':ti,ab OR 'imvamune':ti,ab OR 'imvanex':ti,ab OR 'lc16m8':ti,ab OR 'lc16m8 vaccine':ti,ab OR 'small pox vaccination':ti,ab OR 'small pox vaccine':ti,ab OR 'smallpox (vaccinia) vaccine, live':ti,ab OR 'smallpox immunisation':ti,ab OR 'smallpox immunization':ti,ab OR 'smallpox vaccination':ti,ab OR 'smallpox vaccine':ti,ab OR 'smallpox vaccine, uv irradiated':ti,ab OR 'thermally inactivated smallpox vaccine':ti,ab OR 'uv irradiated smallpox vaccine':ti,ab OR 'vaccination, smallpox':ti,ab OR 'vaccine, smallpox':ti,ab OR 'variola vaccination':ti,ab OR 'variola vaccine':ti,ab OR 'mva bn':ti,ab OR 'jyneos':ti,ab OR 'imvanex':ti,ab) AND [embase]/lim NOT ([embase]/lim AND [medline]/lim)