

Processo nº 25351.922800/2022-48
 Expediente nº 4600483/22-7

Analisa a solicitação de dispensa, em caráter excepcional e temporário, do registro da vacina Jynneos e/ou Imvanex, fabricada pela empresa Bavarian Nordic A/S, a ser adquirida pela Ministério da Saúde para prevenção da Monkeypox, em virtude da emergência de saúde pública de importância internacional.

Áreas envolvidas: GGBIO/ GGFIS/ GFARM/ GGTES

Agenda Regulatória 2017-2020: Não é tema da Agenda

Relatora: Meiruze Sousa Freitas

1. Relatório

Trata-se de solicitação do Ministério da Saúde, por meio do Ofício 338/2022/SVS/CGOEX/SVS/MS (2020262), submetido em 23/08/2022, solicitando a dispensa do registro, 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, em virtude da emergência de saúde pública de importância internacional.

Para esse pleito, o Ministério da Saúde encaminhou, por meio do processo SEI nº 25351.922800/2022-48, os seguintes documentos:

I - local de fabricação do insumo farmacêutico ativo e produto acabado (0028814751 e 0028815068);

II - forma farmacêutica, concentração e via de administração (0028814846);

III - indicação (0028814846);

IV - posologia (0028809903) e (0028814846);

V - população-alvo (0028814846);

VI - condições de armazenamento e conservação (0028814846); e

VII - prazo de validade e prazo de validade após aberto ou preparado (0028814846 e 0028812849).

VIII - comprovação da aprovação do medicamento ou vacina em pelo menos uma das autoridades internacionais previstas nesta Resolução; (0028809861 e 0028812849)

IX - certificado ou documento equivalente, emitido por autoridade sanitária membro do PIC/S, que ateste o cumprimento das Boas Práticas Fabricação do medicamento ou vacina e do insumo farmacêutico ativo biológico, para a linha produtiva e forma farmacêutica aplicável para o produto que será utilizado no Brasil (0028813016 e 0028814751);

X - publicações da literatura científica, se pertinentes (0028810376, 0028810582, 0028810706, 0028809861);

XI - bula e dizeres de rotulagem (0028814846, 0028814922, 0028814974, 0028815038); e

XII - declaração, conforme modelo Anexo desta Resolução (0028816330)

A referida solicitação tem por base regulatória a Resolução RDC nº 747 de 19 de agosto de 2022, aprovada na 15ª Reunião Extraordinária Pública da Diretoria Colegiada da Anvisa em 19/08/2022, 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 Monkeypox, em virtude da emergência de saúde pública de importância internacional, declarada pela OMS em 23 de julho de 2022.

A vacina objeto deste pedido de dispensa de registro é:

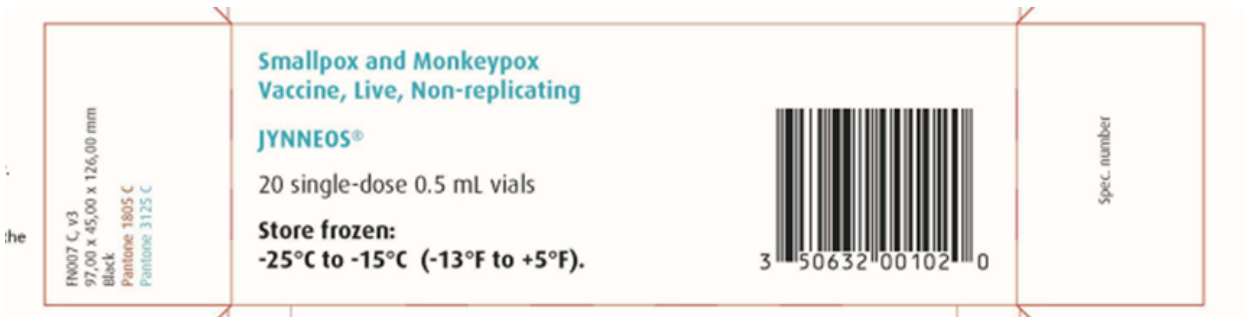
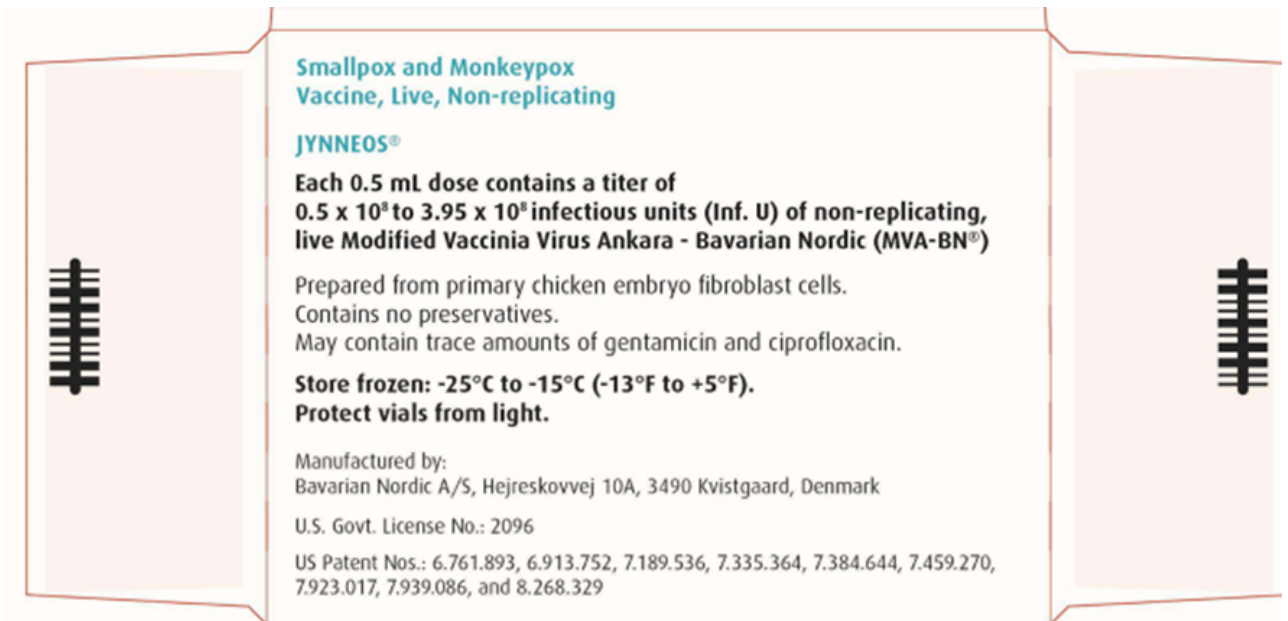
- **Nome comercial:** JYNNEOS (EUA) ou IMVANEX (EMA)
- **Substância Ativa (IFA):** vacina de vírus ankara modificado – vivo atenuado de replicação deficiente
- **Fabricantes:**
 - Bavarian Nordic A/S Hejreskovvej 10A 3490 Kvistgaard Denmark
 - IDT Biologika GmbH Am Pharmapark D06861 Dessau-Roßlau Germany
- **Apresentação:** frasco – vacina vírus ankara modificado - suspensão injetável
- **Composição:** 0.5 mL x 10⁸ até 3.95 x10⁸ (Inf. U).

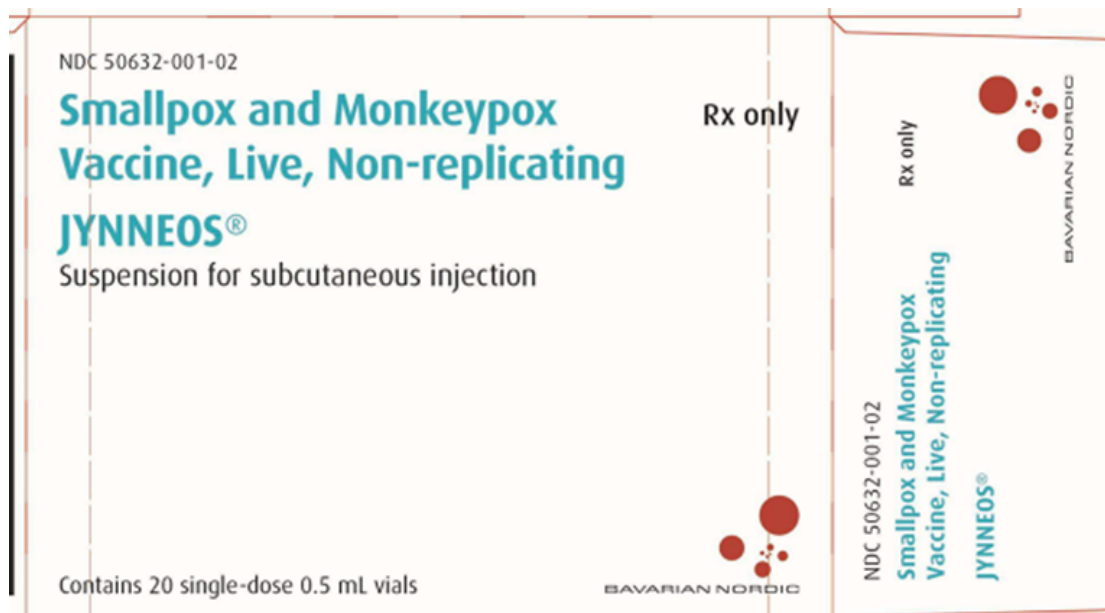
0.61 mg de Tris (Tris-hydroxymethylamino methane, Trometamol), 4.1 mg de Cloreto de Sódio q.s.p água para injeção.

**Produzida em células de embrião de galinha. Esta vacina contém vestígios de proteína de galinha, benzonase, gentamicina e ciprofloxacina.*

- **Prazo de validade:**
 - Conservado de -25 a -15°C: 36 meses a partir da data de fabricação (FDA);
 - Conservado de -60 a -40°C: 60 meses a partir da data de fabricação;

- o Conservado de +2 a +8°C: 12 horas.
- **Cuidados de conservação:** Depois de descongelado, o produto não pode ser armazenado novamente em temperaturas inferiores.
- **Indicação de uso/posologia:** Prevenção de varíola e monkeypox em adultos maiores de 18 anos de idade com alto risco de infecção por essa doenças. 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.
- **Restrições de uso:** o tratamento médico adequado deve estar disponível para gerenciar possíveis reações anafiláticas após administração de Jynneos ou Imvanex. Pessoas que experimentaram uma reação alérgica grave após uma dose anterior de Jynneos ou Imvanex, ou após a exposição a qualquer componente da vacina, podem ter maior risco de reações alérgicas graves. O risco de uma reação alérgica grave deve ser pesado contra o risco para doença devido à varíola ou Monkeypox. Pessoas imunocomprometidas, incluindo àquelas que receberam terapia com imunossuppressores podem ter a resposta imune menor à Jynneos ou Imvanex. Gestantes possuem risco de perda gestacional e defeitos congênitos. Não há evidência de segurança em menores de 18 anos.
- **Rótulo:**





Nesta avaliação, é importante considerar que em 23 de julho de 2022, a Organização Mundial da Saúde emitiu declaração de que a Monkeypox constitui Emergência de Saúde Pública de Importância Internacional (ESPII).

Até o momento, nenhum desenvolvedor de vacina apresentou pedido de condução de ensaios clínicos, registro ou autorização junto à Anvisa, de modo que não há no Brasil nenhuma vacina registrada ou autorizada com a indicação de prevenção da Monkeypox. Entretanto, a vacina Jynneos, autorizada pela FDA [1], e também autorizada pela EMA [2] sob o nome comercial Imvanex, fabricada pela empresa Bavarian Nordic S/A, localizada na Dinamarca, é uma das vacinas atualmente aprovadas, por autoridades reguladoras consideradas de referência pela Anvisa. No último dia 02 de agosto, a autoridade reguladora do Japão (PMDA) aprovou a vacina LC16 “KMB” da empresa KM Biologics, também para monkeypox.

A Segunda Diretoria, após receber o processo, emitiu os despachos DESPACHO Nº 1138/2022/SEI/DIRE2/ANVISA para a GGbio; DESPACHO Nº 1139/2022/SEI/DIRE2/ANVISA para a GFARM; DESPACHO Nº 1140/2022/SEI/DIRE2/ANVISA para a GGFIS e DESPACHO Nº 1141/2022/SEI/DIRE2/ANVISA para a Terceira Diretoria, para avaliação das respectivas áreas técnicas, membros da Comissão Técnica da Emergência Monkeypox criada por meio da Portaria Conjunta nº 1 de 28 de julho de 2022.

Esse é o relatório, passo à análise.

2. Análise

Considerações iniciais

A Monkeypox 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 Monkeypox emergiu como o ortopoxvírus mais importante para a saúde pública [3].

O período de incubação da Monkeypox 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, estado de saúde do paciente e natureza das complicações. As deficiências imunológicas subjacentes 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 desconhecida [4].

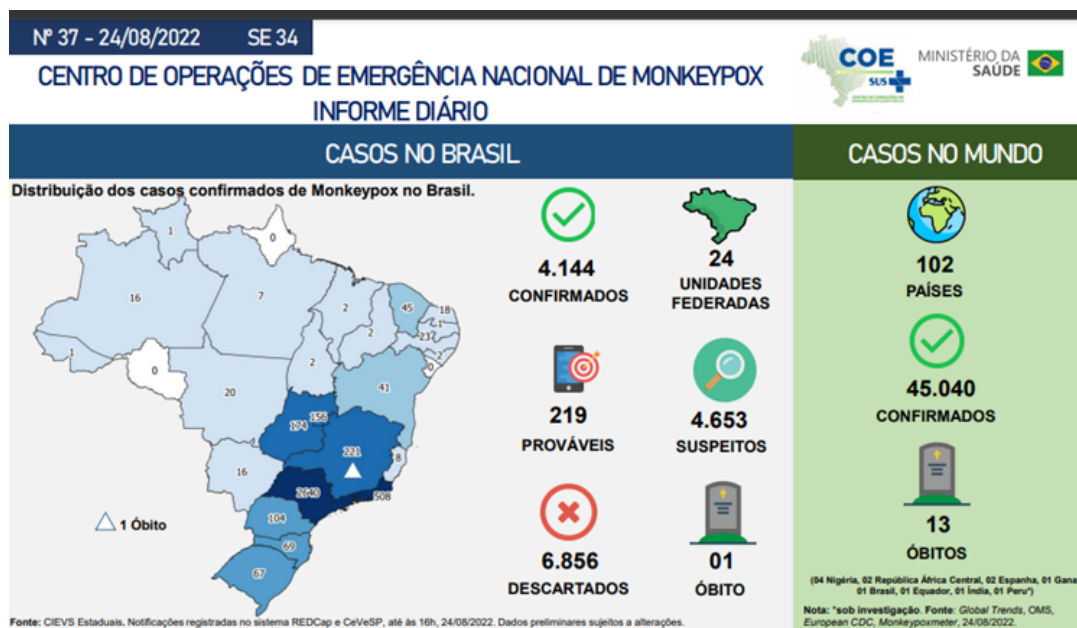
Importante considerar que a Organização Mundial da Saúde emitiu recomendações aos países parte em relação ao surto multinacional da Monkeypox. Em apertada síntese, destaco:

- considerar o uso direcionado de vacina contra a varíola de segunda ou terceira geração, para a profilaxia pós-exposição em contatos com pessoas contaminadas com a Monkeypox;
- considerar o uso direcionado de vacinas para profilaxia pré-exposição em pessoas em risco de exposição; isso pode incluir profissionais de saúde com alto risco de exposição, pessoal de laboratório que trabalha com ortopoxvírus, pessoal de laboratório clínico que realizam testes de diagnóstico para varíola e comunidades com alto risco de exposição ou vulnerabilidade;
- que a decisão sobre a política de imunização e o uso de vacinas, deve ser embasada pela análise de riscos-benefícios;
- que em todas as circunstâncias, os vacinados devem ser informados do tempo necessário para que a imunidade protetora potencialmente oferecida pela vacinação seja eficaz;
- estabelecer mecanismos para fortalecer todos os aspectos da prontidão para interromper a transmissão da doença de humano para humano; e
- fazer todos os esforços para usar vacinas existentes ou novas contra a Monkeypox dentro de uma estrutura de estudos colaborativos de eficácia clínica;

De acordo com dados do Ministério da Saúde, o Brasil está em 3º lugar no mundo em número de casos, demonstrando a necessidade de ações regulatórias no sentido de promover o acesso aos medicamentos e vacinas disponíveis no mundo [5].

Quanto ao contexto da doença no momento, é possível a ocorrência de novas ondas de Monkeypox, sobretudo ao afetar novas populações vulneráveis. Observam-se mudanças na forma de apresentação clínica da doença, bem como vislumbra-se a necessidade de gerar evidências adicionais sobre medidas farmacêuticas e não farmacêuticas para controlar o surto.

No Brasil, em 24/08/2022, segundo boletim do Centro de Operações de Emergência Nacional de Monkeypox (COE/MS), temos até o momento 4.144 casos confirmados no País, distribuídas em 24 unidades federadas, além de 4.653 casos suspeitos e um óbito até o momento.



Informações internacionais adicionais

No âmbito da ICMRA (Coalisão Internacional de Autoridades Reguladoras de Medicamentos), as autoridades reguladoras membro da iniciativa convergiram quanto às dificuldades para autorização de produtos específicos para a doença (medicamentos e vacinas), devido ao reduzido interesse manifestado pelos desenvolvedores em apresentar solicitações de registro em outras jurisdições distintas das que já possuem algum tipo de autorização, além da preocupação com o suprimento dos produtos, mesmo em países que já tiveram a sua comercialização autorizada.

Uma vez que, nesse momento, os insumos para tratamento ou prevenção 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).

A dispensa de registro 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. Também encontra amparo na previsão 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. Ainda 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.

Neste contexto, em atendimento aos interesses do Sistema Único de Saúde, devido à necessidade de garantir celeridade no acesso a vacina, foi analisado o processo para a dispensa de registro sanitário da vacina já avaliada e autorizada pela Agência Europeia de Medicamentos (EMA) e pela Administração de Alimentos e Medicamentos dos Estados Unidos (FDA/EUA), para fins de prevenção ou tratamento da Monkeypox.

Aprovação da Vacina na União Europeia e nos Estados Unidos

União Europeia – Vacina Imvanex

A vacina Imvanex está aprovada na União Europeia desde 2013 para a prevenção da varíola. O Comitê de Medicamentos Humanos (CHMP) da Agência de Medicamentos Europeia (EMA) recomendou estender a indicação da vacina contra varíola para incluir a proteção de adultos contra a Monkeypox, dia 22 de julho de presente ano [6].

Ela contém uma forma atenuada (enfraquecida) do vírus vaccinia chamado 'vírus vaccinia modificado Ankara', que está relacionado ao vírus da varíola. Também foi considerada uma vacina potencial para a Monkeypox por causa da semelhança entre o vírus da varíola e o vírus da Monkeypox. A empresa detentora da autorização de introdução no mercado é a Bavarian Nordic A/S.

Dados do estudo que subsidiou a recomendação:

O CHMP baseou a sua recomendação em dados de vários estudos em animais que demonstraram proteção contra o vírus da Monkeypox em primatas não humanos vacinados com Imvanex. O CHMP considerou que a eficácia do Imvanex na prevenção da Monkeypox em humanos pode ser inferida a partir destes estudos.

Para confirmar a eficácia da vacina contra a Monkeypox, a empresa coletará dados de um estudo observacional que será realizado durante o surto de Monkeypox na Europa.

O perfil de segurança da vacina é favorável, com efeitos adversos leves a moderados, e o CHMP concluiu que os benefícios da vacina são superiores aos riscos.

Estados Unidos – Vacina Jynneos

No último dia 09 de agosto, a FDA/EUA emitiu uma autorização de uso emergencial (EUA) para a vacina com o nome JYNNEOS (que corresponde à vacina Imvanex aprovada na Europa, mas nome comercial distinto nos EUA) para permitir que os profissionais de saúde usem a vacina por injeção intradérmica para indivíduos com 18 anos de idade ou mais que forem considerados de alto risco de infecção por Monkeypox. Também está permitido o uso da vacina em indivíduos com menos de 18 anos de idade com alto risco de infecção por Monkeypox. Nestes indivíduos, a vacina JYNNEOS é administrada por injeção subcutânea [7].

Inicialmente, a JYNNEOS, a vacina Vaccinia Ankara Modificada (MVA - Modificada Vaccinia Ankara, em inglês), foi aprovada nos EUA em 2019 para a prevenção da doença da varíola e da Monkeypox em adultos com 18 anos de idade ou mais, com alto risco de infecção por varíola ou Monkeypox. Naquela oportunidade, a JYNNEOS foi aprovada para administração por via subcutânea em duas doses, com quatro semanas (28 dias) de intervalo. Para indivíduos com 18 anos de idade ou mais com alto risco de infecção por varíola, no último dia 09 de agosto, a FDA passou a permitir que uma fração da dose de JYNNEOS seja administrada entre as camadas da pele (intradermicamente). Duas doses da vacina administradas com quatro semanas (28 dias) de intervalo ainda serão necessárias.

FDA relata que dados de um estudo clínico de 2015 da vacina MVA avaliaram uma série de duas doses administradas por via intradérmica em comparação com a subcutânea. Os indivíduos em que foram aplicados a vacina por via intradérmica receberam um volume menor (um quinto) do que os indivíduos que receberam a vacina por via subcutânea. Os resultados deste estudo demonstraram que a administração intradérmica produziu uma resposta imune semelhante à administração subcutânea, ou seja, os indivíduos de ambos os grupos responderam à vacinação de maneira semelhante. A administração por via intradérmica resultou em mais vermelhidão, firmeza, coceira e inchaço no local da injeção, mas menos dor, e esses efeitos colaterais foram controláveis. A FDA determinou que os benefícios conhecidos e potenciais de JYNNEOS superam os riscos conhecidos e potenciais para os usos autorizados.

Para apoiar a autorização da FDA de duas doses da vacina JYNNEOS administradas por via subcutânea de administração em indivíduos com menos de 18 anos de idade, a FDA considerou os dados disponíveis de segurança e resposta imune de JYNNEOS em adultos, bem como os dados históricos com o uso de vacina da varíola com vírus vivo da vaccinia em populações pediátricas.

A JYNNEOS foi testada em indivíduos com condições imunocomprometidas e foi considerada segura e eficaz nos ensaios realizados para apoiar a aprovação. Foi inicialmente desenvolvida especificamente como uma alternativa para uso em indivíduos imunocomprometidos no caso de um surto de varíola [8].

Adicionalmente, referencio que a vacina chamada Imvanex no Reino Unido e na Europa, Jynneos nos EUA e Imvamune no Canadá. Todos eles contêm a mesma vacina MVA e são fabricados pela mesma empresa (Bavarian Nordic) [9].

Do pedido de dispensa de registro para a vacina Jynneos protocolado pelo Ministério da Saúde

O Ministério da Saúde protocolou na data de 23/08/2022, o pedido de dispensa de registro da vacina Jynneos, fabricada pela Bavarian Nordic A/S, instruindo o pedido por meio do processo SEI nº 25351.922800/2022-48, com os seguintes documentos:

I - local de fabricação do insumo farmacêutico ativo e produto acabado (0028814751 e 0028815068);

II - forma farmacêutica, concentração e via de administração (0028814846);

III - indicação (0028814846);

IV - posologia (0028809903) e (0028814846);

V - população-alvo (0028814846);

VI - condições de armazenamento e conservação (0028814846); e

VII - prazo de validade e prazo de validade após aberto ou preparado (0028814846 e 0028812849).

VIII - comprovação da aprovação do medicamento ou vacina em pelo menos uma das autoridades internacionais previstas nesta Resolução; (0028809861 e 0028812849)

IX - certificado ou documento equivalente, emitido por autoridade sanitária membro do PIC/S, que ateste o cumprimento das Boas Práticas Fabricação do medicamento ou vacina e do insumo farmacêutico ativo biológico, para a linha produtiva e forma farmacêutica aplicável para o produto que será utilizado no Brasil (0028813016 e 0028814751);

X - publicações da literatura científica, se pertinentes (0028810376, 0028810582, 0028810706, 0028809861);

XI - bula e dizeres de rotulagem (0028814846, 0028814922, 0028814974, 0028815038); e

XII - declaração, conforme modelo Anexo desta Resolução (0028816330)

A vacina objeto do pedido de dispensa de registro é:

- **Nome comercial:** JYNNEOS (FDA/EUA) ou IMVANEX (EMA)
- **Substância Ativa (IFA):** vírus vaccinia modificado Ankara
- **Fabricantes:**
 - Bavarian Nordic S/A.
 - Local de fabricação do insumo ativo: Hejreskovvej 10 A, Kvistgård, 3490, Denmark.
- **Apresentação:** frasco – vacina vírus ankara modificado - suspensão injetável - concentração por dose de 0,5mL tem título não inferior a 5×10^7 Inf.U (Inf.U = infectious units ou unidades de infecção).
- **Prazo de validade/ cuidados de conservação:** deve ser armazenada em temperatura de -20°C +/-5°C, tendo validade de 36 meses. Conservado de -60 a -40°C: 60 meses a partir da data de fabricação. Após descongelada poderá ser mantida a 2°C-8°C por 12 horas.
- **Indicação de uso/posologia:** prevenção de varíola e Monkeypox em adultos com 18 anos ou mais, sujeitos a alto risco de infecção por varíola ou Monkeypox. Na posologia de duas doses de 0,5 mL em um intervalo de quatro semanas.

O processo foi imediatamente remetido às áreas técnicas afetas para avaliação da documentação submetida pelo Ministério da Saúde, que emitiram suas manifestações a respeito do pleito.

Da manifestação da Gerência-Geral de Produtos Biológicos, Radiofármacos, Sangue, Tecidos, Órgãos e Terapias Avançadas (GGBIO):

A GGBIO emitiu a NOTA TÉCNICA Nº 26/2022/SEI/GGBIO/DIRE2/ANVISA (2024016), que fez considerações a respeito da documentação submetida pelo Ministério da Saúde, relacionada aos dados da vacina Jynneos da empresa Bavarian Nordic S/A, registrada pelo FDA/EUA, das quais destaco:

(...) A VACINA JYNNEOS (INN smallpox and monkeypox vaccine), do fabricante Bavarian Nordic, tem registro no FDA (marketing authorization). Na EMA a mesma vacina está aprovada em condições excepcionais com nome comercial IMVANEX, tendo sido firmados compromissos de estudos observacionais de segurança e eficácia.

De acordo com a carta de aprovação do FDA (<https://www.fda.gov/media/131079/download>), considerações sobre características técnicas da vacina, emitidas pela EMA (https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/imvanex-epar-product-information_en.pdf), assim como a bula do produto aprovada pelo FDA (<https://www.fda.gov/media/131078/download>), semelhante à aprovada pela EMA, temos o que segue:

A vacina em questão foi produzida em apresentações de 0,5mL por vial (dose única), para uso subcutâneo. O fabricante autorizado é Bavarian Nordic S/A. Consta como local de fabricação do insumo ativo pelo FDA e EMA: Hejreskovvej 10 A, Kvistgård, 3490, Denmark.

O princípio ativo da vacina é vírus vaccinia modificado Ankara - Bavarian Nordic (MVA-BN). Sua concentração por dose de 0,5mL tem título não inferior a 5 x 10⁷ Inf.U (Inf.U = infectious units ou unidades de infecção).

A indicação aprovada para a vacina Jynneos é prevenção de varíola e Monkeypox em adultos com 18 anos ou mais, sujeitos a alto risco de infecção por varíola ou Monkeypox. De acordo com a bula, pessoas imunocomprometidas, incluindo aqueles que recebem terapia imunossupressora, podem ter uma diminuição da resposta imune à vacina JYNNEOS. Adicionalmente, a vacinação pode não proteger todos os indivíduos vacinados.

Os dados clínicos disponíveis são insuficientes para informar sobre riscos associados à administração da vacina em mulheres grávidas. Também não há dados suficientes para confirmar se a vacina é secretada no leite materno. Não há dados de segurança e eficácia estabelecidos para a administração da vacina em indivíduos com menos de 18 anos e mais de 65 anos

A vacina tem como contraindicação pacientes com hipersensibilidade à substância ativa ou excipientes (trometamol, cloreto de sódio e água para injeção) ou frações residuais de proteína de frango, benzonase, gentamicina e ciprofloxacino.

A posologia aprovada é de duas doses de 0,5 mL em um intervalo de quatro semanas.

A condição de armazenamento da vacina é em freezer -20°C +/-5°C, tendo validade de 36 meses. Após descongelada poderá ser mantida a 2°C-8°C por 12 horas.

A documentação encaminhada pelo Ministério da Saúde é a mesma disponibilizada pelo FDA, referindo-se ao mesmo produto, a vacina Jynneos da empresa Bavarian Nordic S/A, devendo ser a mesma documentação a ser observada para o produto efetivamente importado, mediante a dispensa de registro.

Da manifestação da Gerência-Geral de Inspeção e Fiscalização Sanitária (GGFIS):

A Gerência-Geral de Inspeção e Fiscalização Sanitária (GGFIS) emitiu a NOTA TÉCNICA Nº 86/2022/SEI/COINS/GIMED/GGFIS/DIRE4/ANVISA (2020909), emitindo considerações acerca das boas práticas de fabricação da vacina e do insumo farmacêutico ativo da vacina, das quais destaco:

(...) há informações que indicam a confirmação de que a vacina teve sua aprovação para prevenção ante a denominada "Monkeypox" pela Agência Europeia de Medicamentos (EMA), com o nome comercial de Imvanex, conforme EMA's Emergency Task Force advises on intradermal use of Imvanex / Jynneos against monkeypox, anexo ao Ofício (0028809861, SEI 25000.118449/2022-78 pg. 9). Sendo que informações sobre a aprovação do Imvanex pelo EMA podem ser confirmadas em consulta ao site <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/imvanex>.

Paralelamente, a mesma vacina foi aprovada pelo Departamento de Saúde e Serviços Humanos (FDA), dos Estados Unidos da América, com o nome comercial de JYNNEOS (0028812849, SEI 25000.118449/2022-78 / pg. 85). E as informações sobre a aprovação da vacina pelo FDA podem ser consultadas por meio do site pelo link [June 16, 2021 Approval Letter - JYNNEOS \(fda.gov\)](#).

A planta Bavarian Nordic A/S, Hejreskovvej 10A, 3490 Kvistgaard, Dinamarca é responsável pela fabricação e liberação da substância medicamentosa viva e não replicante (MVA-BN Drug Substance), insumo farmacêutico ativo (IFA). O produto final formulado JYNNEOS é fabricado, embalado e rotulado na IDT Biologika GmbH Am Pharmapark 06861 Dessau-Roßlau, Alemanha.

Desta sorte, uma vez que identificamos os sites fabris envolvidas, e em atendimento ao §2º do Art. 3º da RDC 747/2022, e considerando-se para esta análise que a vacina deve ter todos os locais de fabricação, incluindo linhas e formas farmacêuticas, aprovados por autoridades reguladoras integrantes do Esquema de Cooperação em Inspeção Farmacêutica (PIC/S), em atendimento ao § 2º, art. 3º da RDC 747/22. Devemos informar que:

(1). O site IDT Biologika GmbH, Am Pharmapark D-06861 Dessau-Roßlau, Alemanha, encontra-se inspecionado em relação às boas práticas de fabricação (BPF) pelo FDA e atualmente está classificado com "VAI" (última inspeção ref. 1143607, de 10/09/20), significando que o fabricante apresentou não conformidades mas que foram corrigidas por ações propostas voluntariamente por parte do fabricante, conforme FEI Number 3005001757 (SEI 2021640). O FDA pertence ao Pharmaceutical Inspection Cooperation Scheme (PIC/S).

(2). O site fabril Bavarian Nordic A/S, localizado em Hejreskovvej 10 A, Kvistgård, 3490, Dinamarca, encontra-se certificado com relação às boas práticas de fabricação (BPF) do IFA biológico e produto acabado pela autoridade sanitária dinamarquesa/EMA (Danish Medicines Agency), conforme certificado DK H 10000250 (0028813016, SEI 25000.118449/2022-78 / pg. 91). A autoridade Danish Medicines Agency/EMA pertence ao Pharmaceutical Inspection Cooperation Scheme (PIC/S).

Informa-se ainda que o site fabril IDT Biologika GmbH Am Pharmapark 06861 Dessau-Roßlau, Alemanha, possui Certificação de Boas Práticas de Fabricação de Medicamentos pela Anvisa para a mesma linha de Produtos estéreis (Embalagem secundária) e soluções parenterais de pequeno volume com preparação asséptica, Res. nº 619, de 02/03/22; e para linha de Produtos estéreis (pós liofilizados), Res. nº 2.551, de 08/08/22.

Desta forma, a GGFIS concluiu que os locais de fabricação da vacina possuem boas práticas de fabricação avaliada por autoridade membro do PIC/S (1) e que o IFA da vacina foi fabricado em local avaliado e aprovado por uma autoridade PIC/S (2).

Da manifestação da Gerência de Farmacovigilância (GFARM):

A Gerência de Farmacovigilância emitiu a NOTA TÉCNICA Nº 68/2022/SEI/GFARM/DIRE5/ANVISA (2023244), fazendo as devidas considerações a respeito da segurança, restrições e monitoramento da vacina, concluindo que não há sinal ou alerta de segurança relacionado à vacina Jynneos/ Imvanex até o momento, e, destacando que não há necessidade de monitoramento adicional, além do já previsto na RDC 747/2022.

Entretanto, destacou que devido ao baixo volume de notificações no sistema mundial de monitorização de medicamentos, cabe reforçar junto ao Ministério da Saúde a necessidade de manter a farmacovigilância, conforme termos da RDC 747 de 19 de agosto de 2022.

Da manifestação da Gerência de Vigilância e Monitoramento em Serviços de Saúde/GGTES:

A Gerência-Geral de Tecnologia e Serviços de Saúde (GGTES) emitiu a manifestação por meio da NOTA TÉCNICA Nº 25/2022/SEI/GVIMS/GGTES/DIRE3/ANVISA (2023244), informa que, quanto à segurança do paciente, todos os serviços de saúde devem proceder à notificação de incidentes, incluindo os erros de medicação e que a notificação dos erros de medicação pelos serviços de saúde do país ao Sistema Nacional de Vigilância Sanitária (SNVS) deve ser realizada no sistema VigiMed, gerido pela GFARM/Anvisa.

A GVIMS esclarece que tem recomendado aos serviços de saúde do país a necessidade de reforço às ações de prevenção e controle da Monkeypox em serviços de saúde, conforme NOTA TÉCNICA GVIMS/GGTES/DIRE3/ANVISA Nº 03/2022 ORIENTAÇÕES PARA PREVENÇÃO E CONTROLE DA MONKEYPOX NOS SERVIÇOS DE SAÚDE atualizada em 02/06/2022, disponível em: <https://www.gov.br/anvisa/pt-br/centraisdeconteudo/publicacoes/servicosdesaude/notas-tecnicas> e <https://www.gov.br/anvisa/pt-br/centraisdeconteudo/publicacoes/servicosdesaude/notas-tecnicas/nota-tecnica-gvims-ggtes-dire3-anvisa-no-03-2022-orientacoes-para-prevencao-e-controle-da-monkeypox-nos-servicos-de-saude-2013-atualizada-em-02-06-2022/view>.

Nos termos da Resolução RDC 747 de 19 de agosto de 2022, as condições de dispensa de registro impõem responsabilidades ao Ministério da Saúde, que deverá:

- estabelecer as populações vulneráveis e prioritárias para uso da vacina;
- manter o uso da vacina, somente, se os benefícios superarem os riscos;
- assegurar que todos os lotes da vacina importados atendam às condições aprovadas pela autoridade sanitária internacional;
- adotar ações de mitigação de risco de modo a se garantir a segurança do paciente e o uso racional da vacina;
- estabelecer mecanismos para prestar orientações aos serviços de saúde sobre as limitações de uso e cuidados de conservação da vacina, assim como aos pacientes, sobre como notificar as queixas técnicas e eventos adversos relacionados;
- criar mecanismos para a realização do monitoramento pós-distribuição e pós-uso da vacina importada e para que os casos de queixas técnicas e eventos adversos identificados sejam informados à Anvisa, por meio dos sistemas de informação adotados;
- responsabilizar-se pelo recolhimento do produto importado quando determinado pela Anvisa ou quando houver indícios suficientes ou comprovação de desvio de qualidade, que possa representar risco à saúde;
- assegurar que os lotes da vacina a serem importados estejam com o prazo de validade vigente e estabelecer mecanismos para garantir a manutenção da qualidade do medicamento ou da vacina durante o transporte e armazenamento;
- garantir que os lotes da vacina importados somente sejam destinados ao uso, após liberação pelo Instituto Nacional de Controle de Qualidade em Saúde (INCQS);
- comunicar à Anvisa sobre riscos à saúde identificados, incluindo aspectos relacionados à segurança, eficácia e qualidade de vacinas importadas, em até 72 (setenta e duas) horas;
- adotar e comunicar à Anvisa sobre eventuais medidas de minimização de risco em caso de sinal de se segurança clinicamente relevante;
- promover o monitoramento das vacinas importadas para a prevenção da Monkeypox, destinados ao uso durante a emergência de saúde pública de importância internacional;
- estabelecer mecanismos para a realização de monitoramento de queixas técnicas e eventos adversos dos produtos importados;
- disponibilizar aos pacientes e usuários instruções sobre como notificar queixas técnicas e eventos adversos associados à vacina;
- orientar os serviços de saúde a notificar, por meio do Sistema de Notificações em Vigilância Sanitária (Notivisa), desvios de qualidade relacionados aos produtos importados;
- orientar os serviços de saúde a notificar, por meio do sistema e-SUS Notifica ou VigiMed, os eventos supostamente atribuíveis às vacinas importadas;
- orientar os serviços de saúde a notificar, por meio do sistema VigiMed, eventos adversos associados às vacinas importadas (os eventos adversos graves devem ser notificados em até 72 (setenta e duas) horas de seu conhecimento);
- responsabilizar-se pelo recolhimento do produto importado quando determinado pela Anvisa ou sempre que houver indícios suficientes ou comprovação de que o produto não atende aos requisitos essenciais de qualidade, segurança e eficácia;
- comunicar a ação de recolhimento voluntário à Anvisa; e
- responsabilizar-se pela inutilização e destinação final do produto importado, respeitadas as normas vigentes relativas à destinação de resíduos.

Após toda avaliação técnica supracitada, essa relatoria considerou todas as informações e dados do processo. Contudo, pontua 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 ao medicamento autorizado pela autoridade regulatória estrangeira equivalente. Nesta avaliação foram utilizadas informações provenientes dos documentos apresentados pelo Ministério da Saúde, documentos públicos emitidos pela FDA/EUA e EMA/EU, bem como dados da literatura científica.

Ressalto que a Monkeypox é causada por um vírus semelhante à varíola, portanto, espera-se que a vacina contra a varíola previna ou reduza a gravidade da infecção pela Monkeypox. Contudo, ressalto a necessidade da condução de estudos para a confirmação da efetividade da vacina para a prevenção da Monkeypox. Recomendo fortemente que o Brasil adote estratégias junto à OMS e as instituições brasileiras de renomeado saber para a condução desses estudos. Oportuno lembrar dos estudos de coorte e do Vigivac conduzidos pela Fiocruz para as vacinas de COVID-19, os quais orientam ações sob o ponto de vista da saúde pública.

Eventuais mudanças nas condições do vacina JYNNEOS, submetido para avaliação neste momento referente à dispensa de registro devem ser apresentadas previamente para a Anvisa, antes do uso nos pacientes e ou nova importação.

Vale lembrar que, caso venha a ser autorizada por esta Diretoria Colegiada, a dispensa de registro da vacina não permite a introdução no mercado para fins de comercialização, distribuição e uso, ou seja, não estamos tratando de concessão do registro sanitário, conforme expresso na Lei nº 6.360/1976. Assim, eventual violação da condição da autorização de uso emergencial está sujeita às penalidades previstas na Lei nº 6.437/77.

De maneira adicional, é preciso frisar que nesse processo de dispensa de registro, o Ministério da Saúde deve a todo momento fornecer prontamente à Anvisa quaisquer outros dados, relevantes quanto a avaliação do perfil de benefício x risco do medicamento bem como que seja importante para a segurança do paciente.

Ressalta-se que a Anvisa pode revisar e ajustar as condições para a dispensa de registro da vacina, em resposta a qualquer informação que seja considerada relevante, incluindo os dados e informações provenientes de outras autoridades reguladoras.

Acrescenta-se que esta autorização, caso aprovadas pela DICOL, será válida por 6 meses, até que sejam expressamente retiradas pela Anvisa, em conformidade com o art. 23 da Resolução RDC 747/2022.

Conforme RDC nº 747/2022, nos termos do Art.12, a decisão da autorização de dispensa do registro sanitário de que trata esta Resolução será concedida pela Diretoria Colegiada da Agência Nacional de Vigilância Sanitária.

1ª A reunião da Diretoria Colegiada poderá ser realizada por meio do Circuito Deliberativo, utilizando o Sistema de Votação Eletrônica, com pauta prioritária para a deliberação.

§ 2º Os efeitos da decisão de que trata o caput se darão a partir da publicização no portal eletrônico ou da ciência por outro meio de comunicação da Anvisa, sem prejuízo da publicação, concomitante ou posterior, no Diário Oficial da União - DOU.

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

Pelo exposto, pontuo novamente que a dispensa de registro visa conferir previsibilidade e agilidade ao processo de importação da vacina a ser utilizada para o enfrentamento da emergência de saúde pública de importância internacional causada pela doença Monkeypox, bem como estabelecer medidas de monitoramento das vacinas e demais medicamentos.

3. Voto

Por todo o exposto, **VOTO pela APROVAÇÃO da dispensa, em caráter excepcional e temporário, do registro, da vacina Jynneos / Imvanex**, fabricada pela empresa Bavarian Nordic, a ser adquirida pelo Ministério da Saúde para imunização de adultos com idade igual ou superior a 18 anos, para prevenção da Monkeypox, em virtude da emergência de saúde pública de importância internacional, declarada pela Organização Mundial da Saúde, nos termos e condições previstos neste voto.

A validade da dispensa de registro é de 6 meses, desde que não seja expressamente revogada pela Anvisa.

A autorização passa ser válida a partir da publicação do extrato da ata da DICOL no portal da Anvisa. Adicionalmente, será publicado no Diário Oficial da União - DOU, um Despacho com a decisão da Dicol.

Este é o voto que encaminho à deliberação e decisão por esta Diretoria Colegiada por meio de circuito deliberativo.

[1] Disponível em: <https://www.fda.gov/vaccines-blood-biologics/jynneos>. Acessado em 23/08/2022.

[2] Disponível em: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/imvanex#overview-section>. Acessado em 23/08/2022.

[3] Disponível em: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/monkeypox>. Consultado em 15/08/2022.

[4] Disponível em: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/monkeypox>. Acessado em 15/08/2022.

[5] Disponível em: <https://www.gov.br/saude/pt-br/centrais-de-conteudo/publicacoes/boletins/epidemiologicos/variola-dos-macacos/boletim-epidemiologico-de-monkeypox-no-8-coe/view>. Acessado em 25/08/2022.

[6] Disponível em: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/imvanex>. Acessado em 16/08/2022.

[7] Disponível em: <https://www.fda.gov/vaccines-blood-biologics/jynneos>. Acessado em: 16/08/2022.

[8] Disponível em: <https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/monkeypox-update-fda-authorizes-emergency-use-jynneos-vaccine-increase-vaccine-supply>. Acessado em 16/08/2022.

[9] Disponível em: <https://www.gov.uk/government/publications/monkeypox-vaccination-resources/protecting-you-from-monkeypox-information-on-the-smallpox-vaccination>. Acessado em 28/08/2022.



Documento assinado eletronicamente por **Meiruze Sousa Freitas, Diretora**, em 26/08/2022, às 12:58, 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 **2025664** e o código CRC **A3E6F636**.

