

VOTO Nº 157/2022/SEI/DIRE2/ANVISA

Processo nº 25351.933763/2021-12

Expediente nº **4476783/22-8**

Analisa a solicitação de autorização para utilização, por excepcionalidade, de doses de diluente (água para injetáveis) da empresa Halex Istar, para atendimento da demanda da vacina febre amarela (atenuada) na apresentação de 10 doses produzida por Bio-Manguinhos.

Área responsável: GGBIO e GGFIS

Relator: Meiruze Sousa Freitas

1. Relatório

Trata-se da solicitação de excepcionalidade protocolada pela Fundação Oswaldo Cruz, através do Ofício nº 393/2022/DBDIO/FIOCRUZ/MS, na data de 08 de julho de 2022, pelo qual o Instituto de Tecnologia em Imunobiológicos – Bio-Manguinhos, Unidade Técnico-Científica da Fundação Oswaldo Cruz – Fiocruz, solicitou autorização para a utilização, em caráter emergencial e excepcional, de 10.000.000 doses de diluentes, do tipo água para injetáveis (WFI), por meio da compra junto à empresa Halex Istar, para atendimento da demanda da vacina febre amarela (atenuada) 10 doses produzida por Bio-Manguinhos.

A Fiocruz justifica o caráter de emergência e excepcionalidade desta aquisição devido a inoperância da linha de produção de diluentes em função da necessidade de envase da vacina covid-19 (recombinante) 5 doses. Devido ao prolongamento da campanha de produção da vacina para atender à alta demanda, somada à urgência do Ministério da Saúde justificada pelo cenário de pandemia, os esforços de produção foram direcionados para a vacina covid-19 (recombinante), impossibilitando o retorno da produção de diluentes em Bio-Manguinhos, principalmente por conta de questões de infraestrutura e compartilhamento de área já que a vacina contra a Covid-19 é classificada como um organismo geneticamente modificado (OGM). Tal cenário ocasionou a redução dos estoques de diluentes para atender às demandas previstas para 2022, com risco iminente de desabastecimento do mercado para a vacina febre amarela (atenuada) 10 doses, no que tange às necessidades do Ministério da Saúde para atendimento do Plano Nacional de Imunizações (PNI) e por se tratar de um produto liofilizado, a vacina febre amarela (atenuada) 10 doses precisa ser fornecida juntamente com o diluente. Diante desse cenário, o cronograma não poderia ser atendido, pois a vacina não pode ser entregue sem seu respectivo diluente. A Fiocruz informa que o PNI se manifestou de forma favorável ao presente pleito, conforme reunião realizada em 24/05/2022 entre BioManguinhos e o Ministério da Saúde, em Brasília.

A Fiocruz também alerta que a problemática também afeta as outras vacinas liofilizadas, como sarampo, caxumba e rubéola (atenuada).

Entretanto, a Fiocruz está trabalhando para solucionar de forma definitiva, informa que a empresa Halex Istar já foi pré-qualificada tecnicamente, para que em breve possa submeter a petição de inclusão de novo fornecedor de diluentes de acordo com a IN 65/2020.

Conforme relato da Fiocruz tanto o diluente produzido por Bio-Manguinhos quanto o diluente da Halex Istar possuem as mesmas especificações, com algumas diferenças, explicitadas abaixo:

- Material da embalagem primária: as ampolas de diluentes produzidas por Bio-Manguinhos são de vidro com esterilização terminal do produto por autoclavação, já o diluente da empresa Halex Istar é acondicionado em ampolas plásticas (polietileno) obtidas pela tecnologia de *blow-fill-seal*;

- Volume médio: Bio-Manguinhos possui como especificação de volume médio para o diluente o mínimo de 5 mL, mas como margem de segurança (*overfill*) trabalha com volume envasado de 6,31 a 6,47 mL. Já a empresa Halex Istar possui a mesma especificação de volume médio, mas apresenta uma faixa de envase de 5,40 a 5,80 mL.

Juntamente ao pedido de excepcionalidade foram apresentados em anexo ao OFÍCIO nº 393/2022/DIBIO/FIOCRUZ/MS, os seguintes documentos:

- Estudo de estabilidade pós-reconstituição feito por Bio-Manguinhos (protocolo (PEE0104_000MAN) e o relatório (REE0062_000MAN) – Anexo I (1961812);

- Estudo de volume extraível realizado por Bio-Manguinhos (RCQ0156_000MAN) – Anexo II (1961813);

- Estudos de extraíveis e lixiviáveis da empresa Halex Istar – Anexo III (1961814);

- Estudos de estabilidade para o diluente da empresa Halex Istar – Anexo IV (1961815);

- Ficha técnica do diluente da empresa Halex Istar – Anexo V (1961816);

- Autorização de Funcionamento, Alvarás Sanitários, Certidão de Regularidade e CBPF da empresa Halex Istar – Anexo VI (1961817);

- Publicação em DOU do registro sanitário do diluente da empresa Halex Istar – Anexo VII (1961818);

- Certificado de Pré-Qualificação Técnica da empresa Halex Istar – Anexo VIII (1961819).

Ressalta-se que já houve aprovação semelhante em dezembro de 2021, por meio do VOTO Nº 238/2021/SEI/DIRE2/ANVISA, Circuito Deliberativo nº 1.272/202.

Sendo este o relatório para esse pleito, passo a análise do mesmo.

2. **Análise**

Para a análise desta nova situação de autorização para utilização, em caráter emergencial e excepcional, de 10.000.000 doses de diluentes, do tipo água para injetáveis (WFI), por meio da compra junto à empresa Halex Istar, juntamente com a vacina febre amarela (atenuada) 10 doses produzida por Bio-Manguinhos, esta Segunda Diretoria instou as áreas técnicas da ANVISA e Gerência Geral de Produtos Biológicos, Radiofármacos,

Sangue, Tecidos, Células, Órgãos e Produtos de Terapia Avançada - GGBIO, Gerência Geral de Inspeção e Fiscalização Sanitária- GGFIS, para avaliar essa nova situação de autorização para distribuição e uso, considerando se tratar da mesma vacina já registrada nesta Anvisa. Destaco a seguir os referidos posicionamentos pelas áreas técnicas consultadas.

A Gerência Geral de Medicamentos e Produtos Biológicos - GGMed, se manifestou por meio do Despacho nº 38/2022/SEI/GGBIO/DIRE2/ANVISA, reafirmando a manifestação já exarada anteriormente na NOTA TÉCNICA Nº 166/2021/SEI/GPBIO/GGMED/DIRE2/ANVISA (1702810), que fez algumas considerações, em especial sobre o estudo de volume extraível (RCQ0156_000MAN) – Anexo II (1302997), em que a Fiocruz concluiu que os resultados atendem às especificações, a Gerência de Produtos Biológicos (GPBIO) identificou que pode haver uma diferença no uso do diluente da empresa Halex Istar com a vacina febre amarela (atenuada) 10 doses, exclusivamente no quesito volume extraível.

A diferença se deve pela orientação que consta na bula da vacina, onde a empresa orienta que "A vacina deve ser reconstituída com todo o volume do diluente fornecido pelo produtor", nesse sentido cumpre esclarecer que o diluente aprovado no registro e que acompanha a vacina possui um volume declarado de 5 mL, mas com uma margem de segurança (overfill) de volume envasado de 6,30 a 6,50 mL. Por outro lado, o diluente da empresa Halex Istar, embora tenha o mesmo volume declarado (5 mL), possui um volume de envase menor, de 5,40 a 5,80 mL.

Pelo exposto, a GPBIO considerou que essa diferença nos volumes de envase pode levar a uma insuficiência de diluente para reconstituição e extração de 10 doses da vacina febre amarela (atenuada) - 10 doses.

A fim de mitigar o risco da aplicação da insuficiência de doses a Fiocruz esclareceu, em reunião realizada dia 17/12/2021 entre a Fiocruz e Anvisa, no decorrer da avaliação do pedido anterior de excepcionalidade, que fará a devida comunicação ao PNI, bem como a identificação nos lotes da vacina, que esses frascos possuem somente 9 doses completas para aplicação.

Ficou esclarecido também naquele momento, que a diferença do volume extraível não altera a diluição nem mesmo a potência da vacina da febre amarela.

Quanto ao prazo de validade do diluente da empresa Halex Istar, cumpre destacar que o prazo de validade aprovado no registro desse diluente junto à Anvisa é de 24 meses, devendo ser respeitado esse prazo para utilização dele nos lotes da vacina da febre amarela da Fiocruz.

A Gerência Geral de Inspeção e Fiscalização Sanitária- GGFIS, se manifestou por meio da Nota Técnica nº 72/2022/SEI/COINS/GIMED/GGFIS/DIRE4/ANVISA, se posicionando da seguinte forma:

“...Conforme a presente análise, que segue o mesmo racional apresentado na Nota Técnica Nº 189/2021 (1701585); desde que seja adequado o prazo de validade da apresentação final para 24 meses, relativo ao prazo de validade do diluente da Halex Istar, não vemos óbice no deferimento do pleito, no âmbito das boas práticas de fabricação.

Ressaltamos, no entanto, que a redução significativa do volume do diluente, embora em consonância com o volume excedente preconizado na Farmacopeia Brasileira, pode levar à impossibilidade de utilização das 10 doses da vacina de febre amarela.”

Feitas as considerações pertinentes referentes à avaliação técnica da

documentação pelas áreas afetas, considerando a situação atual da pandemia de Covid-19, entende-se que é possível a aprovação do presente pedido de excepcionalidade para utilização do diluente “água para injetáveis” fabricado pela empresa Halex Istar na vacina da febre amarela Fiocruz.

A aprovação do pleito está condicionada à adequação do prazo de validade da apresentação final para 24 meses, em decorrência do prazo de validade do diluente da Halex Istar, bem como da adequada comunicação ao PNI e juntamente aos lotes da vacina sobre o número de doses por frasco se limitar a 9 doses.

Desta forma, entendemos razoável a utilização do diluente fabricado pela empresa Halex Istar junto a vacina da febre amarela Fiocruz.

3. Voto

Diante do exposto **VOTO pela Aprovação**, de forma excepcional, para utilização do diluente (água para injetáveis) da empresa Halex Istar, para atendimento da demanda da vacina febre amarela (atenuada) junto ao PNI, desde que observadas as condicionantes supracitadas relativas ao número de doses por frasco e ao prazo de validade da vacina.

Neste sentido, solicito inclusão em circuito deliberativo para decisão final pela Diretoria Colegiada da ANVISA.



Documento assinado eletronicamente por **Meiruze Sousa Freitas, Diretora**, em 29/07/2022, às 15:33, 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 **1983003** e o código CRC **ED768C71**.