

VOTO Nº 272/2023/SEI/DIRE2/ANVISA

Processos nº 25351.934976/2022-42
Expediente nº 1051880/23-8

Analisa o pedido de excepcionalidade para importação e distribuição de lotes da vacina sarampo, caxumba, rubéola e varicela (atenuada), contendo alteração de processo produtivo do componente varicela, com destinação exclusiva ao Ministério da Saúde - PNI.

Área responsável: GPBIO/GGBIO

Relator: Meiruze de Sousa Freitas

1. Relatório

Trata-se de pedido de excepcionalidade solicitado pela FIOCRUZ no processo SEI nº 25351.934976/2022-42, por meio do OFÍCIO nº 499/2023/DIBIO/FIOCRUZ/MS (2583948), em que se solicita excepcionalidade para importar e distribuir lotes da vacina quadrivalente - sarampo, caxumba, rubéola e varicela (atenuada), produzida com Insumo Farmacêutico Ativo Biológico de varicela contendo alterações de processo produtivo ainda não aprovadas pela Anvisa, para atendimento da demanda do Programa Nacional de Imunizações - PNI/Ministério da Saúde.

O Instituto de Tecnologia em Imunobiológicos - Bio-Manguinhos, Unidade Técnico-Científica da Fundação Oswaldo Cruz - Fiocruz, solicita autorização para importação e distribuição, por excepcionalidade, de **2.074.818 doses da vacina sarampo, caxumba, rubéola e varicela (atenuada), registro MS 1.1063.0143, detentor Fundação Oswaldo Cruz - Fiocruz**, com destinação exclusiva ao Programa Nacional de Imunizações - PNI/ Ministério da Saúde - MS.

2. **Análise**

A FIOCRUZ declara em sua solicitação que o pedido de importação e distribuição, por excepcionalidade, se faz necessário uma vez que houve a necessidade da submissão da petição “10764 - GPBIO - Desistência de petição/processo a pedido” para os processos pós-registro referentes à alteração no processo de fabricação da substância ativa Varicela (componente da vacina quadrivalente supracitada), submetidos sob expedientes números 2633238/22-8, 2635019/22-0 e 4790584221.

As referidas petições de desistência a pedido foram submetidas à ANVISA em 17/05/2023, sob números de expediente 0498345238, 0498352234 e 0498363236, tendo sido efetivada a sua desistência a pedido em DOU de 29/05/2023, RE nº 1.859.

A alteração do processo de fabricação (sistema de centrifugação contínua) foi anteriormente classificada como menor e incluída nos Históricos de Mudança dos Produtos para ambas os registros em 2019 para GSK, expediente 2657660/19-1, e 2020 para Fiocruz, expediente 2490352/20-3, tendo sido registrada no HMP em 2019 por ambos os detentores de registro, sendo, portanto, considerada aprovada para implementação desde esta data.

Desta forma, a mudança foi gradativamente implementada a partir de 2019, e, desde então existem lotes fabricados com esse processo sendo distribuídos ao redor do mundo, incluindo o Brasil.

No âmbito da avaliação de 2 (duas) novas alterações pós-registro, teste de exclusão de liberação da substância ativa (teste de detecção de células intactas): 22a. Alteração da especificação ou procedimento analítico utilizado para liberação da substância ativa (expediente 2633238228), e adição de controle em processo (teste de contagem de células residuais na substância ativa como teste de controle em processo e teste de citometria de fluxo nas vacinas contendo varicela como teste de caracterização como estratégia de liberação temporária): 15f. Alteração dos testes de controle em processo e/ou critérios de aceitação aplicados durante a fabricação da substância ativa (expediente 2635019/22-0), foi detectada a necessidade da re-apresentação da alteração de fabricação (sistema de centrifugação contínua) anteriormente classificada como

alteração menor pelos detentores de registro.

Assim, a Fiocruz, de acordo com a solicitação da GPBIO, procedeu com a re-submissão da alteração de processo (assunto 8a. Alteração do processo de purificação) como maior, para avaliação.

A alteração supramencionada já foi objeto de discussão com a área técnica em parlatório, bem como com a Segunda Diretoria.

O pleito dessa excepcionalidade já foi objeto de avaliação e deliberação favorável pela Diretoria Colegiada por meio do VOTO Nº 192/2023/SEI/DIRE2/ANVISA (2473089) em 17/07/2023.

Posteriormente, em 14 de setembro de 2023, o Ministério da Saúde remeteu à Anvisa o Ofício nº 1354/2023/SVSA/MS (25351.931036/2023-82), anexado ao bojo do presente processo, que informa sobre a vigilância dos ESAVI (Eventos Supostamente Atribuíveis à Vacinação ou Imunização).

Feita esta breve contextualização, passo à avaliação do pleito atual, que se refere à nova excepcionalidade solicitada por meio do OFÍCIO nº 499/2023/DIBIO/FIOCRUZ/MS (2583948), em que o O Instituto de Tecnologia em Imunobiológicos – Bio-Manguinhos, Unidade Técnico-Científica da Fundação Oswaldo Cruz – Fiocruz, solicita autorização para importação e distribuição, por excepcionalidade, de **2.074.818 doses da vacina sarampo, caxumba, rubéola e varicela (atenuada), registro MS 1.1063.0143, detentor Fundação Oswaldo Cruz - Fiocruz**, com destinação exclusiva ao Programa Nacional de Imunizações – PNI/ Ministério da Saúde – MS.

A respeito da nova documentação anexada, a área técnica emitiu o DESPACHO Nº 289/2023/SEI/GPBIO/GGBIO/DIRE2/ANVISA (2605777), sobre a documentação enviada sobre a vacina quadrivalente da Fiocruz.

Em suma, a manifestação da GPBIO aponta que os certificados de análise dos lotes objeto deste pedido de excepcionalidade demonstram que o produto terminado não possui células metabolicamente ativas, conforme resultados dos testes de citometria de fluxo.

A GPBIO relata que além dos certificados de análise encaminhados, a empresa atualizou as informações sobre a segurança do produto por meio de um estudo toxicológico realizado em ratos, com dados preliminares e apresentado de

forma resumida.

Apesar das informações adicionais apresentadas, a GPBIO manteve o posicionamento apresentado na NOTA TÉCNICA Nº 16/2023/SEI/GPBIO/GGBIO/DIRE2/ANVISA (2360436) e na NOTA TÉCNICA Nº 27/2023/SEI/GPBIO/GGBIO/DIRE2/ANVISA, uma vez que ainda não é claro para esta Gerência quais ações serão tomadas pela empresa em relação ao processo de fabricação para reduzir as impurezas. Além disso, os dados do estudo toxicológico são preliminares. Assim, GPBIO relata que não possui subsídios técnicos suficientes para concluir definitivamente sobre o perfil de segurança e qualidade da vacina com o processo produtivo alterado.

Em relação à segurança do produto, a Fiocruz informa que os lotes escopo deste pedido foram devidamente analisados e aprovados nos testes de liberação de acordo com a proposta da empresa GlaxoSmithKline (GSK), a qual, encontra-se aprovada nas principais Agências do mundo, tendo enviado o relatório de aprovação da EMA (2583953) em anexo a este processo, na qual realiza a detecção de células metabolicamente ativas através do teste de citometria de fluxo, tendo enviado os certificados de análise em anexo.

Quanto à disponibilidade de outras vacinas varicela para o abastecimento do PNI, a GGFIS já se manifestou anteriormente no bojo do processo SEI nº 25351.917874/2023-43, por meio da NOTA TÉCNICA Nº 222/2023/SEI/GIMED/GGFIS/DIRE4/ANVISA (2431465), indicando a escassa opção sendo que atualmente somente duas vacinas contra varicela que foram comercializados em 2022 e não se encontram em descontinuação definitiva de fabricação ou cancelados.

O Ministério da Saúde informou anteriormente que consultou o Instituto Butantan (IB) sobre a capacidade e disponibilidade de fornecimento da vacina varicela para o ano de 2023, e o IB respondeu que não possui capacidade para atender a demanda do PNI de 2023.

Sobre a possível aquisição junto à outro laboratório privado, o Ministério da Saúde informou que seria necessária a realização de um novo pregão, que possui um tempo médio para finalização de 10 a 12 meses, impactando diretamente no abastecimento da vacina ao PNI.

A respeito dos dados de farmacovigilância das vacinas, a Gerência de Farmacovigilância se manifestou anteriormente nesse processo por meio da NOTA TÉCNICA Nº

95/2022/SEI/GFARM/DIRE5/ANVISA (2197054), que em apertada síntese, fez uma busca nos sistemas Vigimed e Vigilyse e concluiu que são escassas as notificações para *Vacina sarampo, caxumba, rubéola e varicela (atenuada) (Trade name)*. Por sua vez, as notificações para *Varilrix (Trade name)* mostram, até o momento, a manutenção de perfil de eventos adversos conhecidos.

Destaco que a empresa fabricante propôs uma estratégia de reavaliação do processo de fabricação do componente varicela acompanhada de uma estratégia de minimização de risco, com a testagem lote a lote para a detecção de células viáveis no produto terminado. Essa estratégia foi considerada aceitável por um certo período e **em um cenário em que a disponibilização da vacina é necessária, tendo em vista que outros fabricantes e detentores de registro declararam não possuir capacidade produtiva para suprir a demanda do PNI para o ano de 2023.**

Considerando que esta vacina sofreu a alteração no processo produtivo em 2019, inicialmente enquadrada pelas empresas como uma alteração menor e registrada no Histórico de Mudanças do Produto.

Portanto, desde o ano de 2019 a vacina está sendo distribuídas e utilizadas ao redor do mundo, inclusive no Brasil.

Pelos dados de farmacovigilância avaliados pela GFARM não se aponta para um aumento de reações adversas atribuíveis às vacinas.

Diante do possível cenário de desabastecimento, informado pelo Ministério da Saúde, a presente excepcionalidade é justificável.

Essa é a análise, passo ao voto.

3. **Voto**

Por todo exposto, voto pela **APROVAÇÃO** do pedido de excepcionalidade para importação e distribuição dos lotes da vacina quadrivalente sarampo, caxumba, rubéola e varicela (atenuada) - Fiocruz - GlaxoSmithKline, para atendimento da demanda do Programa Nacional de Imunizações - PNI/Ministério da Saúde, desde que a FIOCRUZ e a GSK mantenham o monitoramento e a implementação de ações para intensificação da farmacovigilância de ESAVI.

Essa aprovação excepcional engloba a importação e distribuição de **2.078.818 doses de vacinas sarampo, caxumba, rubéola e varicela (atenuada) - Fiocruz,**

registro MS 1.1063.0143, conforme quadro abaixo:

Número de lote	Quantidade (doses)	Pedido de excepcionalidade
AMRVA684A	111,927	Importar e distribuir
AMRVA685A	109,819	Importar e distribuir
AMRVA686A	110,672	Importar e distribuir
AMRVA687A	109,399	Importar e distribuir
AMRVA688A	114,046	Importar e distribuir
AMRVA689A	110,699	Importar e distribuir
AMRVA690A	109,729	Importar e distribuir
AMRVA691A	115,634	Importar e distribuir
AMRVA692A	113,300	Importar e distribuir
AMRVA694A	112,025	Importar e distribuir
AMRVA695A	111,356	Importar e distribuir
AMRVA696A	85,229	Importar e distribuir
AMRVA707A	74,585	Importar e distribuir
AMRVA709A	114,816	Importar e distribuir
AMRVA712A	113,379	Importar e distribuir
AMRVA713A	112,700	Importar e distribuir
AMRVA714A	115,843	Importar e distribuir
AMRVA716A	115,568	Importar e distribuir
AMRVA719A	114,092	Importar e distribuir
Total (doses)	2,074,818	

Solicito inclusão em circuito deliberativo para decisão final à soberania da Diretoria Colegiada da ANVISA.



Documento assinado eletronicamente por **Meiruze Sousa Freitas, Diretora**, em 13/10/2023, às 12:36, 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 **2612221** e o código CRC **E6D29FDB**.

Referência: Processo nº
25351.934976/2022-42

SEI nº 2612221