

VOTO Nº 2/2023/SEI/DIRE2/ANVISA

Processo nº 25351.934976/2022-42
 Expediente nº 5104097/22-6

Analisa o pedido de excepcionalidade para importação e distribuição de lotes da vacina sarampo, caxumba, rubéola e varicela (atenuada) e da Varilrix (vacina varicela (atenuada))

Área responsável: Gerência Geral de Prod. Biológicos, Rad., Sangue, Tecidos, Células, Órgãos e Prod. de Ter. Avançadas – GGBIO, Gerência-Geral de Inspeção e Fiscalização Sanitária – GGFIS, Gerência-Geral de Portos, Aeroportos e Fronteiras – GGPAF e Gerência de Farmacovigilância – GFARM.

Relator: Meiruze de Sousa Freitas

1. Relatório

Esta Segunda Diretoria recebeu solicitação excepcional do Instituto de Tecnologia em Imunobiológicos – Bio-Manguinhos, unidade técnico -científica da Fundação Oswaldo Cruz, para importar e distribuir 454.270 doses da vacina sarampo, caxumba, rubéola e varicela (atenuada), registrada pela Fundação Oswaldo Cruz (registro MS 1.1063.0143) e 301.340 doses da Varilrix® (vacina varicela – atenuada), registrada pela empresa GlaxoSmithKline Brasil Ltda (registro MS 1.0107.0121), com destinação exclusiva ao Programa Nacional de Imunizações – PNI/ Ministério da Saúde – MS.

O presente pedido de excepcionalidade se faz necessário devido às petições de pós-registro em análise pela área técnica, expedientes 4790584/22-1 e 4787565/22-8, referentes à alteração no processo de fabricação da Substância Ativa Varicela.

A Fiocruz relata em seu pedido que esta alteração do processo de fabricação (sistema de centrifugação contínua) foi anteriormente classificada como menor e incluída nos Históricos de Mudança dos Produtos (HMP) para ambas as licenças em 2019 para empresa GlaxoSmithKline Brasil Ltda, expediente 2657660/19-1. Para a Fiocruz em 2020, expediente 2490352/20-3, tendo sido anotada no HMP em 2019 por ambos os detentores de registro, sendo, portanto, considerada aprovada para implementação desde aquela data.

Em virtude disso a mudança foi gradativamente implementada a partir de 2019, e, desde então existem lotes fabricados com esse processo produtivo já sendo distribuídos no Brasil.

No âmbito da avaliação de 2 (duas) novas alterações pós-registro ainda não implementadas, 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 (expedientes: Fiocruz - 2464387/22-4 e GlaxoSmithKline - 2633238/22-8), e, adição de controle em processo (teste de contagem de células residuais na substância ativa com 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 (expedientes: Fiocruz - 2635019/22-0 e GlaxoSmithKline - 2464418/22-8), foi detectada a necessidade da reapresentação da alteração de fabricação (sistema de centrifugação contínua) anteriormente classificada como alteração menor conforme mencionado.

Assim sendo, a GlaxoSmithKline e a Fiocruz procederam com a submissão da alteração de processo (assunto 8a. Alteração do processo de purificação) como maior, para avaliação (expedientes: Fiocruz - 4790584/22-1 e GlaxoSmithKline - 4787565/22 -8).

As informações referentes à produção dos lotes da Substância Ativa Varicela, foram discutidas e esclarecidas após reunião com a Gerência de Produtos Biológicos em 30/11/2022, quando foi orientado que se solicitasse a excepcionalidade para evitar o desabastecimento das vacinas ao país, tendo em vista que não ser possível concluir a avaliação das petições imediatamente.

Desta forma, a Fiocruz solicita autorização para a importação e distribuição de 454.270 doses da vacina sarampo, caxumba, rubéola e varicela (atenuada) Fiocruz e 301.340 doses da vacina Varilrix (varicela atenuada) GlaxoSmithKline, para os seguintes lotes:

Produto	Detentor do registro	Quantidade (doses)	Número de lote	Vencimento	Pedido de excepcionalidade
vacina sarampo, caxumba, rubéola e varicela (atenuada)	FIOCROZ	107.800	AMRVA638A	mai/23	Importar
		106.820	AMRVA639A	mai/23	Importar
		112.210	AMRVA643A	dez/23	Importar
		111.270	AMRVA644A	dez/23	Importar
		16.170	AMRVA642A	dez/23	Importar
Total Doses		454.270			
Varilrix – vacina varicela (atenuada)	GSK	123.820	A70CD674A	fev/24	Importar
		21.580	A70CD674C	fev/24	Importar
		19.260	A70CD673B	mar/24	Importar
		136.680	A70CD673A	fev/24	Distribuir
Total Doses		301.340			

Esse é o relatório e passo à análise.

2. **Análise**

Para avaliação deste pedido de excepcionalidade, as áreas técnicas afetas ao assunto, Gerência Geral de Prod. Biológicos, Rad., Sangue, Tecidos, Células, Órgãos e Prod. de Ter. Avançadas – GGBIO, Gerência-Geral de Inspeção e Fiscalização Sanitária – GGFIS, Gerência-Geral de Portos, Aeroportos e Fronteiras – GGPAF e Gerência de Farmacovigilância – GFARM, foram instadas a se manifestar.

A Gerência-Geral de Inspeção e Fiscalização Sanitária – GGFIS, emitiu a NOTA TÉCNICA Nº 120/2022/SEI/COINS/GIMED/GGFIS/DIRE4/ANVISA (2181129) em que concluiu que, no âmbito das Boas Práticas de Fabricação, as empresas envolvidas na fabricação e embalagem das vacinas estão devidamente certificadas pela Anvisa.

A Gerência-Geral de Portos, Aeroportos e Fronteiras – GGPAF, emitiu a NOTA TÉCNICA Nº 232/2022/SEI/PAFME/GCPAF/GGPAF/DIRE5/ANVISA (2188823), que considerou, no âmbito da importação, caso haja autorização para importação excepcional, o importador deve anexá-la ao dossiê da LI no Portal Único, de modo que seja procedida à análise com vistas à liberação sanitária da importação. Além disso, o processo de importação deve ser instruído com os documentos constantes no Procedimento 2A da RDC nº 81, de 2018, no que couber, e, Termo de Guarda e Responsabilidade, conforme art. 7º da RDC nº 669, de 2022.

A Gerência Geral de Prod. Biológicos, Rad., Sangue, Tecidos, Células, Órgãos e Prod. de Ter. Avançadas – GGBIO, se manifestou por meio da NOTA TÉCNICA Nº 67/2022/SEI/GPBIO/GGBIO/DIRE2/ANVISA (2179515), que fez as considerações pertinentes relacionadas às petições de pós-registro ora em análise pela área técnica.

A GPBIO relata que os lotes informados no Ofício nº 733/2022/DIBIO/FIOCRUZ/MS são lotes fabricados com a alteração de processo ainda sob avaliação da Anvisa, por isso, o pedido de excepcionalidade para a sua importação e distribuição.

Pelas informações avaliadas até o momento, verifica-se que as vacinas contendo o componente varicela fabricado pela empresa GSK sofreram alterações com impacto significativo em sua qualidade, apresentando um aumento significativo de resíduos celulares, que não atenderia ao disposto nos guias internacionais vigentes.

De acordo com os dados de segurança, provenientes do sistema de farmacovigilância da empresa, não foram identificadas alterações do perfil de segurança das vacinas afetadas. Porém a GPBIO considerou que esses dados são limitados e ainda permanece um certo nível de incerteza sobre o impacto que o aumento de resíduos celulares, incluindo células intactas, poderia causar aos indivíduos vacinados, que em sua maioria são bebês e crianças.

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.

As referidas alterações já foram aprovadas pela União Europeia, Alemanha e Canadá. Ainda a autoridade alemã, por meio do Paul-Ehrlich Institut (PEI), considerou a estratégia aceitável por um certo período e em um cenário em que a disponibilização da vacina é necessária.

A mesma estratégia foi proposta à Anvisa, com os mesmos compromissos assumidos com o PEI, e está em avaliação pela área técnica.

Diante das considerações pontuadas pela GPBIO e considerando que as vacinas em questão já estão sendo distribuídas e utilizadas no Brasil, a Segunda Diretoria solicitou a manifestação da Gerência de Farmacovigilância, no sentido de se verificar se houve aumento de eventos adversos notificados ou algum alerta de segurança relacionado a essas vacinas.

A Gerência de Farmacovigilância se manifestou por meio da NOTA TÉCNICA Nº 95/2022/SEI/GFARM/DIRE5/ANVISA (2197054), que avaliou as notificações de eventos adversos supostamente atribuíveis à vacinação ou imunização (ESAVI) recebidas pela Anvisa por meio do sistema eletrônico de notificação VigiMed, relacionados às vacinas em questão.

Em apertada síntese a GFARM concluiu que são escassas as notificações para Vacina sarampo, caxumba, rubéola e varicela (atenuada) (Trade name). Já as notificações para Varilrix (Trade name) mostram, até o momento, a manutenção de perfil de eventos adversos já conhecidos.

Entretanto, a GFARM pontua que a compreensão da integralidade das notificações de ESAVI perpassa, necessariamente, pelas notificações do e-SUS Notifica e pelos resultados da vigilância epidemiológica das vacinas executada sob coordenação do Ministério da Saúde, podendo ser insuficientes os dados obtidos apenas pelo VigiMed.

Diante do exposto e do cenário de possível desabastecimento das vacinas junto ao PNI, considerando o alto impacto para a saúde pública e considerando as propostas apresentadas pela empresa bem como os dados de farmacovigilância disponíveis, esta relatoria entende ser adequada a aprovação da importação excepcional dos lotes das vacinas sarampo, caxumba, rubéola e varicela (atenuada) - Fiocruz e da vacina Varilrix (vacina varicela – atenuada) – GlaxoSmithKline.

3. **Voto**

Por todo exposto, voto pela APROVAÇÃO do pedido de excepcionalidade para importação e distribuição dos lotes das vacinas sarampo, caxumba, rubéola e varicela (atenuada) - Fiocruz e da vacina Varilrix (vacina varicela – atenuada) – GlaxoSmithKline, para atendimento da demanda do Programa Nacional de Imunizações – PNI/Ministério da Saúde.

Essa aprovação excepcional engloba a importação e distribuição de 454.270 doses de vacinas sarampo, caxumba, rubéola e varicela (atenuada) – Fiocruz e de 301.340 doses da vacina Varilrix, conforme quadro abaixo:

Produto	Detentor/ do/ registro	Quantidade (doses)	Número de lote	Vencimento	Pedido de excepcionalidade
vacina sarampo, caxumba, rubéola e varicela (atenuada)	FIOCRUZ	107.800	AMRVA638A	mai/23	Importar e distribuir
		106.820	AMRVA639A	mai/23	Importar e distribuir
		112.210	AMRVA643A	dez/23	Importar e distribuir
		111.270	AMRVA644A	dez/23	Importar e distribuir
		16.170	AMRVA642A	dez/23	Importar e distribuir
Total Doses		454.270			
Varilrix – vacina varicela (atenuada)	GSK	123.820	A70CD674A	fev/24	Importar e distribuir
		21.580	A70CD674C	fev/24	Importar e distribuir
		19.260	A70CD673B	mar/24	Importar e distribuir
		136.680	A70CD673A	fev/24	Distribuir
Total Doses		301.340			

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



Documento assinado eletronicamente por **Meiruze Sousa Freitas, Diretora**, em 04/01/2023, às 15:11, 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 **2197628** e o código CRC **7A643C22**.