

VOTO Nº 85/2023/SEI/DIRE2/ANVISA

Processo nº 25351.906592/2023-11

Expediente nº 0278285/23-6

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.

Áreas responsáveis: GGBIO e GGFIS

Relator: Meiruze Sousa Freitas

1. **Relatório**

Trata-se da solicitação de excepcionalidade protocolada pela Fundação Oswaldo Cruz, através do Ofício nº 94/2023/DBDIO/FIOCRUZ/MS (2277868), na data de 03 de março de 2023, 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 20.000.000 doses de diluentes, do tipo água para injetáveis, 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 ao longo do ano de 2021 e primeiro semestre de 2022. O Instituto Bio-Manguinhos possui uma linha de envase para fabricação de diluentes, contudo, alguns recursos utilizados concorrem com a fabricação da vacina covid-19 (recombinante).

Em julho de 2022, a Anvisa concedeu o um pedido de excepcionalidade para utilização do diluente tipo água para injeção da empresa Halex Istar, deliberado no bojo do processo nº 25351.933763/2021-12, por meio do Voto nº 157/2022/SEI/DIRE2/ANVISA/2021/SEI/DIRE2/ANVISA.

Contudo, com o avanço da pandemia, o aparecimento de novas variantes e demanda para a dose de reforço da contra a vacina covid-19 (recombinante), a produção de diluentes permaneceu paralisada até o primeiro semestre de 2022. Os estoques existentes de diluentes não foram capazes de manter as entregas de vacinas previstas, e diante do prolongamento da campanha de produção da vacina covid-19 (recombinante), a produção interna de diluentes permaneceu paralisada por um prazo mais longo que o previsto.

A Fiocruz declara que retomada da produção de diluentes está acontecendo de forma gradual e a reposição dos estoques deve acontecer de forma lenta, uma vez que

existem grandes passivos a serem sanados devido ao longo período sem produção.

Tal cenário ocasionou uma drástica redução dos estoques de diluentes para atender às demandas de vacinas liofilizadas previstas para 2022 e 2023, com risco de perda das doses de vacina febre amarela (atenuada) 10 doses em estoque, produzidas para cumprir os compromissos pactuados com o Ministério da Saúde para atendimento do PNI.

Em 2022, o PNI se manifestou de forma favorável ao presente pleito, conforme reunião realizada em 24/05/2022 entre Bio-Manguinhos e o Ministério da Saúde, em Brasília, além do fato deste diluente já ter sido utilizado, sem relato de intercorrências ou queixas técnicas.

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

A Fiocruz declara 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 94/2023/DBDIO/FIOCRUZ/MS (2277868), os seguintes documentos:

- Estudo de estabilidade pós-reconstituição feito por Bio-Manguinhos (protocolo (PEE0104_000MAN) e o relatório (REE0062_000MAN) – Anexo I (2277869);

- Estudo de volume extraível realizado por Bio-Manguinhos (RCQ0156_000MAN) – Anexo II (2277870);

- Estudos de extraíveis e lixiviáveis da empresa Halex Istar – Anexo III (2277871);

- Estudos de estabilidade para o diluente da empresa Halex Istar – Anexo IV (2277872);

- Ficha técnica do diluente da empresa Halex Istar – Anexo V (2277873);

- Autorização de Funcionamento, Alvarás Sanitários, Certidão de Regularidade e CBPF da empresa Halex Istar – Anexo VI (2277874);

- Publicação em DOU do registro sanitário do diluente da empresa Halex Istar – Anexo VII (2277875);

- Certificado de Pré-Qualificação Técnica da empresa Halex Istar – Anexo VIII (2277876).

Ressalta-se que já houve duas aprovações semelhantes em dezembro de 2021, por meio do VOTO N° 238/2021/SEI/DIRE2/ANVISA, Circuito Deliberativo nº 1.272/202, e, em julho de 2022, por meio do VOTO N° 157/2022/SEI/DIRE2/ANVISA, Circuito Deliberativo 752/2022.

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 20.000.000 doses de diluentes, do tipo água para injetáveis, por meio da compra junto à empresa Halex Istar, juntamente com a vacina febre amarela (atenuada) 10 doses produzida por Bio-Manguinhos, foram instadas a se manifestar as áreas técnicas da ANVISA, 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 tratada 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 70/2023/SEI/GPBIO/GGBIO/DIRE2/ANVISA (2298219), reafirmando as manifestações já exaradas anteriormente na NOTA TÉCNICA N° 166/2021/SEI/GPBIO/GGMed/DIRE2/ANVISA (1702810) e DESPACHO N° 38/2022/SEI/GGBIO/DIRE2/ANVISA ([1968626](#)).

Em síntese, nas manifestações anteriores a GPBIO considerou que a 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.

Considerando que a situação em tela é similar, incluindo documentação com conteúdo técnico semelhantes, o entendimento da GPBIO não foi alterado e se mantém.

Considerando que esse já é o terceiro pedido de excepcionalidade, para o mesmo produto, realizado pela FIOCRUZ, agora com majoração da quantidade para 20.000.000 de doses. A própria empresa já declara a intenção de inclusão de novo fornecedor de diluente, conforme preconizado pela IN 65/2020. A GPBIO frisa sobre a importância da regularização da situação frente ao registro sanitário, evitando a solicitação contínua de excepcionais para o mesmo pleito.

A Gerência Geral de Inspeção e Fiscalização Sanitária- GGFIS, se manifestou por meio da NOTA TÉCNICA Nº 96/2023/SEI/GIMED/GGFIS/DIRE4/ANVISA (2292815), relatando que a empresa Halex Istar possui Certificado de Boas Práticas de Fabricação emitido pela Anvisa, se posicionando da seguinte forma:

“...Diante ao exposto, a GIMED percebeu que é necessário clarear e informar que o prazo de validade da apresentação final para 24 meses do diluente da Halex Istar é diferente daquele das vacinas. E ainda, ressaltar que, a redução significativa do volume do diluente, embora em consonância com o volume excedente preconizado na Farmacopeia Brasileira, pode sugerir gasto de quantidades diferentes do diluente para uso das 10 doses da vacina de febre amarela (doses por frasco).”

Feitas as considerações pertinentes referentes à avaliação técnica da documentação pelas áreas afetas, considerando a situação atual, 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 volume extraível do diluente que pode sugerir gasto de quantidades diferentes do diluente para uso das 10 doses (por frasco) da vacina de febre amarela.

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 volume de diluente 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 20/03/2023, às 17:11, 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 **2303089** e o código CRC **A5A2334A**.