

VOTO Nº 192/2023/SEI/DIRE2/ANVISA

Processos nº 25351.934976/2022-42 e 25351.917874/2023-43

Expediente nº 0686148/23-1

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)), com destinação exclusiva ao Ministério da Saúde - PNI, contendo alteração de processo produtivo.

Área responsável: GGBIO e GGFIS

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 248/2023/DIBIO/FIOCRUZ/MS (2409534), em que se solicita excepcionalidade para importar e distribuir lotes da vacina 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 **1.557.511 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

Paralelamente a essa solicitação, houve também o pedido de excepcionalidade protocolado pela empresa GlaxoSmithKline (GSK), relacionado a este, no bojo do processo SEI nº 25351.917874/2023-43, por meio do Ofício 2411093, em que se solicita a excepcionalidade para importar e distribuir lotes da vacina Varilrix® (varicela atenuada), contendo alterações de processo produtivo ainda não aprovadas pela Anvisa, para atendimento da demanda do Programa Nacional de Imunizações – PNI/Ministério da Saúde.

A Glaxosmithkline solicita autorização para importação e distribuição, por excepcionalidade, de **1.547.052 doses da vacina Varilrix® (varicela atenuada), registro MS 1.0107.0121**, com destinação exclusiva ao Programa Nacional de Imunizações – PNI/Ministério da Saúde – MS. Esclarece que esta vacina é fornecida ao PNI/MS através do Instituto de Tecnologia em Imunobiológicos – Biomanguinhos.

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 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 das duas vacinas supracitadas), 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 n° 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 as licenças 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, tanto a Fiocruz como a GSK, de acordo com a solicitação da GPBIO, procederam com a re-submissão da alteração de processo (assunto 8a. Alteração do processo de purificação) como maior, para avaliação.

O pleito dessa excepcionalidade já foi objeto de avaliação e deliberação favorável por meio do VOTO N° 2/2023/SEI/DIRE2/ANVISA (2197628) em 04/01/2023.

Posteriormente, com a evolução da avaliação das petições de alteração do processo produtivo pela área técnica e o consequente pedido de desistência pelas detentoras dos registros, a Segunda Diretoria, movida pelo princípio da precaução, emitiu o OFÍCIO N° 59/2023/SEI/DIRE2/ANVISA (2285490) e o OFÍCIO N° 118/2023/SEI/DIRE2/ANVISA (2398779) recomendando que o Ministério da Saúde suspendesse a distribuição e aplicação dos lotes dessas vacinas, até que a Anvisa tivesse uma decisão final sobre o pleito.

Posteriormente, em 16 de junho de 2023, a Fiocruz e a GSK reapresentaram os pedidos de excepcionalidade supracitados, anexando documentação complementar contendo novos dados a respeito das vacinas, como:

- Manifestação do Ministério da Saúde sobre a demanda;
- Ata das reuniões ocorridas em 30/11/2022 e 27/03/2023 junto à GPBIO/GGBIO e

Segunda Diretoria, respectivamente;

- Aprovação da alteração relacionada ao processo de alteração de processo na Europa (Carta de Aprovação, Relatório de Avaliação do PEI, Autoridade Alemã);
- Aprovação da alteração relacionado ao controle de qualidade na Europa (Relatório de Avaliação da EMA)
- Lista de países nos quais as alterações encontram-se avaliadas e aprovada pelas autoridades sanitárias;
- Avaliação benefício-risco (Avaliação médica e dados de farmacovigilância); e
- Certificados de controle de qualidade dos lotes em escopo, onde todos os lotes foram aprovados como sendo negativos para células metabolicamente ativas.
- Cópia dos processos das três alterações pós-registro em questão (22a, 15f e 8a).

A respeito da nova documentação anexada, a área técnica emitiu a NOTA TÉCNICA Nº 27/2023/SEI/GPBIO/GGBIO/DIRE2/ANVISA (2438600), sobre a vacina da Fiocruz e a NOTA TÉCNICA Nº 29/2023/SEI/GPBIO/GGBIO/DIRE2/ANVISA (2440536), sobre a vacina varicela Varilrix® da GSK.

Em suma, as manifestações a GPBIO apontam 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. Porém, há presença de célula íntegra e resíduos celulares.

Os dados encaminhados na Carta de Excepcionalidade de Bio-Manguinhos (2435430) apresentaram um detalhamento melhor sobre a estratégia da empresa para investigar o processo, implementar ações corretivas e preventivas, visando a diminuição dos resíduos celulares.

Em relação à segurança do produto, a empresa informa que as células MRC-5 possuem um caráter benigno e bem definido e que a presença de células intactas no produto final não deve afetar os perfis gerais de benefício/risco das vacinas contendo o componente varicela. O fabricante ainda informa que a revisão dos dados de farmacovigilância passiva disponíveis não mostraram nenhuma alteração nos perfis de tolerabilidade e segurança das vacinas contendo varicela da GSK.

Na documentação enviada, a empresa anexou um estudo pré-clínico de reatogenicidade (2435434) comparando o perfil da vacina antes e após a alteração de produção. A conclusão do estudo é de que os dados suportam o perfil de reatogenicidade aceitável da vacina após a alteração de produção.

Quanto à disponibilidade de outras vacinas varicela para o abastecimento do PNI, a GGFIS se manifestou 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.

Em 03 de julho de 2023 o Ministério da Saúde enviou o Ofício nº 875/2023/SVSA/MS (2461888) à Anvisa informando que o estoque da vacina tetraviral (sarampo, cachumba, rubéola e varicela) da Fiocruz encontra-se zerado e o estoque da vacina varicela monovalente da GSK possui apenas 421.148 doses, que tal estoque não é suficiente para atender 100% da demanda do PNI do mês de julho de 2023.

O Ministério da Saúde informa ainda 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 informa 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.

O Ministério da Saúde solicita:

"Diante do exposto, considerando o eminente desabastecimento das referidas vacinas, vimos por meio deste, muito respeitosamente, solicitar a reanálise da referida situação, com fulcro no Art. 8º, § 6º da Lei 9.782/1999, bem como no Art. 7º, § 5º do Decreto nº 8.077/2013, a concessão das seguintes excepcionalidade para importação e liberação dos lotes das vacinas Quadrivalente (Priorix Tetra), contra sarampo, caxumba, rubéola e varicela e a Monovalente (Varilrix), contra a varicela, registradas, respectivamente, pela Bio-Manguinhos/Fiocruz (MS 1.1063.0143) e GlaxoSmithKline Brasil Ltda – GSK (MS 1.0107.0121)."

Adicionalmente o Ministério da Saúde reafirma os compromissos pontuados por meio do Ofício nº 416/2023/SVSA/MS (2347884), em que solicitou a liberação dos lotes das vacinas, desde que observados os seguintes critérios:

*"a) Realização de estudos adicionais para avaliar a segurança das vacinas e da vacinação no país após a liberação dos lotes pós-mudança no processo de fabricação;
b) Implementação de ações para intensificação da farmacovigilância de ESAVI;
c) Continuação dos estudos de caracterização e depuração até definir teste de controle definitivo para garantir a ausência de células metabolicamente ativas no produto final."*

No decorrer deste processo, a GPBIO se manifestou anteriormente, por meio da NOTA TÉCNICA Nº 16/2023/SEI/GPBIO/GGBIO/DIRE2/ANVISA (2360436), emitida em virtude das considerações apresentadas pelo Ministério da Saúde por meio do Ofício nº 416/2023/SVSA/MS (2347884). Nesta nota a GPBIO conclui da seguinte forma:

"Por fim, em última análise dos dados atualmente disponíveis sobre a situação da Vacina Varicela (atenuada) da empresa GSK, a GPBIO recomenda que as doses do lote em tela somente sejam disponibilizadas se o Programa Nacional de Imunização (PNI) estiver enfrentando a impossibilidade de compra desta vacina de outros fabricantes ou fornecedores."

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, rubeola 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.

Do ponto de vista da aprovação das alterações em outros países, foi apresentada a lista de países onde as alterações já foram aprovadas (2168186), incluindo União Europeia, Alemanha e Canadá, assim como o relatório de análise do Paul-Ehrlich Institut (PEI) (2168184), autoridade nacional da Alemanha, quando da avaliação da alteração do processo de fabricação.

A conclusão geral de benefício-risco do PEI foi a seguinte: *A estratégia de teste intermediária proposta combinando o teste de células residuais em processo no nível de CVP (substância ativa) com o teste de caracterização por citometria de fluxo em nível de FC é considerada aceitável, devido à necessidade das vacinas afetadas. No entanto, frisa-se que o aumento geral de células intactas e detritos celulares presentes após a mudança de fabricação não são considerados aceitáveis no longo prazo. Esse posicionamento é suportada pelo BWP. Portanto, para a estratégia de longo prazo, alterações na fabricação para reduzir as impurezas da célula hospedeira precisa ser explorada e um método de teste significativo deve ser implementado.*

No Canadá, as alterações foram pleiteadas mediante os seguintes compromissos:

a) Realização de estudos de caracterização adicionais com relação à viabilidade celular residual e capacidade de depuração do processo de fabricação, a fim de determinar a estratégia final de testagem, que deve ser submetida à Direção de Medicamentos Biológicos e Radiofarmacêuticos (BRDD) para aprovação prévia à implementação.

b) Realização de validação completa do teste de caracterização por Citometria de Fluxo.

c) Como uma solução de liberação provisória até que a estratégia de teste final seja estabelecida, cada lote de Varilrix e de Priorix-Tetra será confirmado quanto à ausência de células vivas antes da liberação usando o teste de caracterização de Citometria de Fluxo.

d) O limite de alerta/ação para o teste de contagem de células residuais realizado como um teste de monitoramento de controle em processo no pool de vírus clarificado da varicela será reavaliado quando dados adicionais forem obtidos.

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. Conforme colocado pelo PEI, essa estratégia pode ser considerada aceitável por um certo período e **em um cenário em que a disponibilização da vacina é necessária.**

Essa mesma estratégia foi proposta à Anvisa, com os mesmos compromissos assumidos com o PEI, porém a GPBIO pontuou que a regulamentação vigente para alterações pós-registro de produtos biológicos, RDC nº 413/2020, não prevê firmar termo de compromisso para esse caso.

Deve-se considerar que estas vacinas sofreram essa 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 estas vacinas estão 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 cenário de desabastecimento iminente, 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 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, desde que a FIOCRUZ, a GSK e o Ministério da Saúde promovam o monitoramento e a implementação de ações para intensificação da farmacovigilância de ESAVI.

Essa aprovação excepcional engloba a importação e distribuição de 1.557.511 doses de vacinas sarampo, caxumba, rubéola e varicela (atenuada) – Fiocruz e de 1.547.052 doses da vacina Varilrix, conforme quadros abaixo:

Produto	Detentor/ do/ registro	Quantidade (doses)	Número de lote	Pedido de excepcionalidade
		115.408	AMRVA660A	Importar e distribuir
		111.118	AMRVA661A	Importar e

vacina sarampo, caxumba, rubéola e varicela (atenuada)	FIOCRUZ	111.440	AMRVA604A	distribuir
		110.336	AMRVA665A	Importar e distribuir
		114.443	AMRVA666A	Importar e distribuir
		109.407	AMRVA668A	Importar e distribuir
		109.825	AMRVA671A	Importar e distribuir
		96.214	AMRVA672A	Importar e distribuir
		115.265	AMRVA673A	Importar e distribuir
		113.684	AMRVA674A	Importar e distribuir
		109.292	AMRVA675A	Importar e distribuir
		114.093	AMRVA676A	Importar e distribuir
		111.107	AMRVA678A	Importar e distribuir
		112.590	AMRVA679A	Importar e distribuir
		114.399	AMRVA682A	Importar e distribuir
Total Doses		1.557.511		

Produto	Detentor/ do/ registro	Quantidade (doses)	Número de lote	Pedido de excepcionalidade
Varilrix® (varicela atenuada)	Glaxosmithkline	86.082	AVARC232A	Importar e distribuir
		85.580	AVARC233A	Importar e distribuir
		85.333	AVARC249A	Importar e distribuir
		85.541	AVARC250A	Importar e distribuir
		85.913	AVARC252A	Importar e distribuir
		85.699	AVARC256A	Importar e distribuir
		85.486	AVARC258A	Importar e distribuir
		85.022	AVARC261A	Importar e distribuir
		86.031	AVARC273A	Importar e distribuir
		85.926	AVARC274A	Importar e distribuir
		86.075	AVARC275A	Importar e distribuir
		85.975	AVARC276A	Importar e distribuir
		86.205	AVARC230A	Importar e distribuir
		86.493	AVARC236A	Importar e distribuir
		86.637	AVARC237A	Importar e distribuir
		86.955	AVARC238A	Importar e distribuir
		85.782	AVARC240A	Importar e distribuir
		86.317	AVARC241A	Importar e distribuir

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



Documento assinado eletronicamente por **Meiruze Sousa Freitas, Diretora**, em 13/07/2023, às 18:50, 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 **2473089** e o código CRC **9BD01DA1**.