

VOTO Nº 32/2024/SEI/DIRE2/ANVISA

Processo nº 25351.928324/2023-50
Expediente nº 0196727/24-3

Analisa a solicitação de autorização para utilização, por excepcionalidade, de doses de diluente (água para injetáveis) da empresa Equiplex Indústria Farmacêutica, para atendimento da demanda da vacina febre amarela (atenuada) na apresentação de 5 doses produzida por Bio-Manguinhos.

Área responsável: GGBIO e GGFIS

Relator: Meiruze de Sousa Freitas

1. Relatório

Trata-se da solicitação de excepcionalidade protocolada pela Fundação Oswaldo Cruz, através do Ofício nº 440/2023/DIBIO/FIOCRUZ/MS (2548824), 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, para a utilização de 25.000.000 de doses de diluente (água para injetáveis) da empresa Equiplex Indústria Farmacêutica, para atendimento da demanda de vacina febre amarela (atenuada) 5 doses, em caráter emergencial.

A Fiocruz justifica o caráter de emergência e excepcionalidade desta aquisição devido à inoperância da linha de produção de diluentes de Bio-Manguinhos em função da necessidade de envase da vacina covid-19 (recombinante) ao longo do ano de 2021 e primeiro semestre de 2022, bem como a concorrência da única linha de envase para fabricação de diluentes para todos os diluentes que compõem o portfólio de Bio-Manguinhos, além da necessidade de longas paradas para intervenções de infraestrutura e manutenção dos equipamentos.

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.

Em março de 2023 a Anvisa concedeu outro pedido de excepcionalidade para utilização do diluente tipo água para injeção da empresa Halex Istar, deliberado no bojo do processo nº 25351.906592/2023-11, por meio do Voto nº 85/2023/SEI/DIRE2/ANVISA.

A Fiocruz justifica que a retomada da produção de diluentes está acontecendo de forma gradual e a reposição dos estoques deve acontecer de forma lenta, uma vez que se trata de um processo que utiliza esterilização terminal por autoclavagem e possui tamanhos de lotes limitados.

Ainda, a Fiocruz declara também que existem os tempos de análise dos lotes que envolvem testes de controle de qualidade com tempos de liberação de aproximadamente 30 dias por lote. Havendo também a concorrência da linha de produção para todos os diluentes que compõem o portfólio de Bio-Manguinhos.

Adicionalmente, justifica que houve atualmente a necessidade de paradas mais longas da área de produção de diluentes para intervenções de infraestrutura e manutenção dos equipamentos, o que causou interrupção da produção, afetando ainda mais a capacidade de entrega de diluentes

Tal cenário ocasionou uma drástica redução dos estoques de diluentes para atender às demandas de vacinas liofilizadas previstas para 2023 e 2024, com risco de perda das doses de vacina febre amarela (atenuada) 5 doses em estoque, produzidas para cumprir os compromissos pactuados com o Ministério da Saúde para atendimento do PNI.

A Fiocruz declara que o diluente fabricado pela empresa Equiplex possui as mesmas especificações do diluente fabricado por Bio-Manguinhos, com algumas diferenças, submetidas à avaliação da Anvisa.

Conforme relato da Fiocruz, os estudos realizados e a

documentação relacionada à empresa Equiplex Indústria Farmacêutica, demonstram que a utilização do referido diluente oferece baixo risco ao paciente e não impactam na qualidade da vacina reconstituída.

Juntamente ao pedido de excepcionalidade foram apresentados em anexo ao Ofício nº 440/2023/DBDIO/FIOCRUZ/MS (2548824), os seguintes documentos:

- Anexo I - Relatório de Estudo de estabilidade pós-reconstituição feito por Bio-Manguinhos (2548825);
- Anexo II - Estudo de volume extraível RCQ0106 000MAN realizado por Bio-Manguinhos (2548826);
- Anexo III - Estudo de volume extraível e lixiviáveis realizado por T&E Analítica e Clínica (2548827);
- Anexo IV - Estudos de estabilidade do diluente realizado pela Equiplex (2548828);
- Anexo V - Ficha Técnica do Diluente FORM G (2548829);
- Anexo VI - Autorização de Funcionamento, Alvarás Sanitários, Certidão de Regularidade e CBPF da empresa Equiplex (2548830);
- Anexo VII - Publicação em DOU do registro sanitário do diluente da Equiplex (2548831);

Ressalta-se que já houve duas aprovações semelhantes, porém para diluente de outra empresa, em dezembro de 2021, por meio do VOTO Nº 238/2021/SEI/DIRE2/ANVISA, Circuito Deliberativo nº 1.272/202, em julho de 2022, por meio do VOTO Nº 157/2022/SEI/DIRE2/ANVISA, Circuito Deliberativo 752/2022, e, em março de 2023, por meio do VOTO Nº 85/2023/SEI/DIRE2/ANVISA, Circuito Deliberativo 303/2023.

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 25.000.000 doses de diluentes, do tipo água para injetáveis, por meio da compra junto à empresa Equiplex, juntamente com a vacina febre amarela (atenuada) 5 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 tratar da mesma vacina já registrada nesta Anvisa. Destaco a seguir os referidos posicionamentos pelas áreas técnicas consultadas.

A Gerência Geral de Produtos Biológicos, Radiofármacos, Sangue, Tecidos, Células, Órgãos e Produtos de Terapia Avançada - GGBIO, se manifestou por meio da NOTA TÉCNICA Nº 44/2023/SEI/GPBIO/GGBIO/DIRE2/ANVISA (2578270), conforme consta:

"Em relação ao material de embalagem, a GPBIO entende que foi adequadamente demonstrado que o novo material não impacta na segurança do produto.

Por outro lado, os dados de estabilidade apresentados foram avaliados apenas para uma apresentação em ampola de plástico de 10mL, divergindo da apresentação proposta de 3,0mL, e sem maiores justificativas (SEI 2548827). Além disso, os dados apresentados são referentes a apenas um lote, fato que diverge dos 3 lotes normalmente solicitados para o diluente de um produto objeto de registro. No entanto, ressalta-se que a água estéril para injeção da empresa Equiplex encontra-se devidamente registrada junto à Anvisa como produto específico, conforme SEI 2548831 (processo Datavisa 25351.281920/2004-00)."

Com relação aos apontamentos feitos pela GPBIO, a Segunda Diretoria emitiu o Ofício nº 229/2023/DIRE2/ANVISA (2584548), solicitando à Fiocruz esclarecimentos adicionais acerca dos dados de estabilidade e do volume médio extraível.

A Gerência Geral de Inspeção e Fiscalização Sanitária - GGFIS, se manifestou por meio da NOTA TÉCNICA Nº 60/2023/SEI/COINS/GIMED/GGFIS/DIRE4/ANVISA (2552514), se posicionando da seguinte forma:

"(...) A empresa responsável pela fabricação do diluente, Equiplex Indústria Farmacêutica Ltda, está devidamente certificada em Boas Práticas de Fabricação para produtos estéreis: Soluções Parenterais de Grande Volume com Esterilização Terminal e Soluções Parenterais de Pequeno Volume com Esterilização Terminal.

Recomendável uma melhor avaliação, pelo detentor, do impacto e riscos em se diluir a vacina com um volume maior do que o aprovado em seu registro e

bula originais, bem como a elaboração e apresentação de um material informativo aos profissionais de saúde a ser disponibilizado junto ao produto que porventura venham a ser comercializados com diluente divergente do original.

Recomendável uma análise sobre o impacto do uso de diluente divergente ao aprovado no registro pela área técnica competente.”

Em seguida a Fiocruz enviou Ofício 680/2023/DIBIO/FIOCRUZ/MS (2722958), com as respostas aos esclarecimentos solicitados bem como os seguintes documentos anexos:

- Anexo I - Esclarecimento Técnico Equiplex (2722959);
- Anexo II - Volume Extraível (2722960); e
- Anexo III - Estudo Pós-reconstituição (2722961).

Diante disso, foi solicitada novamente avaliação pelas áreas técnicas GGBIO e GGFIS, da documentação enviada.

A GGFIS emitiu a NOTA TÉCNICA Nº 77/2023/SEI/COINS/GIMED/GGFIS/DIRE4/ANVISA (2736351), que, em suma, conclui que não existem questões a serem sanadas do ponto de vista das linhas de produção.

A GPBIO/GGBIO emitiu a NOTA TÉCNICA Nº 50/2023/SEI/GPBIO/GGBIO/DIRE2/ANVISA (2745056), que aponta não ter localizado estudo de estabilidade de longa-duração do diluente, concluindo em síntese:

“Os dados de estabilidade encaminhados não são suficientes para avaliar a estabilidade do produto, pois avaliaram unicamente a estabilidade em condição acelerada por um período de 90 dias, enquanto o diluente tem um prazo de validade de 24 meses.

Potenciais efeitos do volume excedente do diluente sobre a eficácia/concentração do produto precisam de avaliação mais aprofundada, pois a ausência de impacto baseia-se principalmente em uma possível potência acima da especificação de fim de prazo de validade para este parâmetro ao longo da vida útil do produto.

O material informativo e/ou Nota Técnica a ser fornecida para o PNI e profissionais de saúde não foram encaminhados à Anvisa, não sendo possível avaliar potenciais riscos durante o procedimento de

preparação da vacina com o volume de diluente excedente.”

Posteriormente, a GPBIO emitiu nova manifestação complementar, a NOTA TÉCNICA Nº 8/2024/SEI/GPBIO/GGBIO/DIRE2/ANVISA (2802965), que considera que o diluente pleiteado nessa excepcionalidade encontra-se regularmente registrado junto à Anvisa por meio do processo 25351.281920/2004-00 e possui prazo de validade de 24 meses aprovado, conforme abaixo:

Apresentação	Registro	Forma Farmacêutica	Vencimento	Prazo de validade
SOL INJ CX 100 AMP POLIET X 03 ML	1177200240099	SOLUÇÃO INJETAVEL	02/2025	24 meses
SOL INJ CX 150 AMP POLIET X 03 ML²⁴	1177200240102	SOLUÇÃO INJETAVEL	02/2025	24 meses
SOL INJ CX 200 AMP POLIET X 03 ML	1177200240110	SOLUÇÃO INJETAVEL	02/2025	24 meses
SOL INJ CX 300 AMP POLIET X 03 ML	1177200240129	SOLUÇÃO INJETAVEL	02/2025	24 meses

Pelo documento “Anexo II - Volume extraível (2722960)”, é possível observar que o volume médio extraível das ampolas do diluente Equiplex ficou em 3,02 mL, em uma avaliação de 20 ampolas.

Quanto ao volume extraível, a Fiocruz apresentou os esclarecimentos pertinentes por meio do Ofício 680/2023/DIBIO/FIOCRUZ/MS (2722958), declarando em apertada síntese, que a potência da vacina febre amarela (atenuada) 5 doses reconstituída com o diluente da empresa Equiplex se mantém dentro da especificação ($\geq 3,73$ Log10 PFU/DH ou $\geq 3,00$ Log10 UI/DH) até o final do período recomendado de 6 horas.

Adicionalmente a Fiocruz declara que será enviada Nota Técnica ao Programa Nacional de Imunizações (PNI/MS) para encaminhamento a todas as Unidades de Saúde, com a informação do diluente a ser utilizado, bem como recomendação de descarte do volume residual que porventura possa haver após a retirada e administração das 5 doses contidas no 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 Equiplex Indústria Farmacêutica 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 Equiplex, 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 5 doses (por frasco) da vacina de febre amarela.

Desta forma, entendemos razoável a utilização do diluente fabricado pela empresa Equiplex Indústria Farmacêutica junto a vacina da febre amarela Fiocruz.

3. **Voto**

Diante do exposto **VOTO pela APROVAÇÃO**, de forma excepcional, para utilização do diluente registrado (água para injetáveis) da empresa Equiplex Indústria Farmacêutica, 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, bem como que seja enviada a Nota Técnica ao Programa Nacional de Imunizações (PNI/MS) para encaminhamento a todas as Unidades de Saúde, com a informação do diluente a ser utilizado e suas especificidades, incluindo a recomendação do descarte do volume residual após a retirada das 5 doses contidas no frasco.

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



Documento assinado eletronicamente por **Meiruze Sousa Freitas, Diretora**, em 21/02/2024, às 11:27, 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 **2818441** e o código CRC **C8BC12B3**.

