

VOTO Nº 63/2024/SEI/DIRE2/ANVISA

Processos nº 25351.934976/2022-42
Expediente nº 0360894/24-1

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 81/2024/DIBIO/FIOCRUZ/MS (2814253), 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 **1.536.156 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 reapresentação 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 e do VOTO 272/2023/SEI/DIRE2/ANVISA (2612221) de 13/10/2023.

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 81/2024/DIBIO/FIOCRUZ/MS (2814253), em que 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 **1.536.156 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 69/2024/SEI/GPBIO/GGBIO/DIRE2/ANVISA (2837835), 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 o desvio, sua respectiva investigação e ações corretivas/preventivas tomadas. Apesar das informações adicionais apresentadas, a GPBIO mantém 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 finais serão tomadas pela empresa em relação ao processo de fabricação para reduzir as impurezas. Além disso, os dados do estudo toxicológico ainda são preliminares e não foram apresentados de forma completa. Assim, a GPBIO considera que não possui subsídios técnicos suficientes até o momento para concluir sobre o perfil de segurança e qualidade da vacina.

Em relação à solicitação de atualização do panorama de submissão dos pós registro pertinentes para a atualização da situação do produto, a empresa informa no Ofício nº 81/2024/DIBIO/FIOCRUZ/MS (2814253) que "*Com base nos resultados da caracterização, o método e as especificações apropriadas serão definidos e apresentados como parte da estratégia de testes de longo prazo, atualmente planejada para o final de 2024 conforme apresentado em 22/01/2024 à GPBIO (ata em anexo)*". Neste interim, a empresa propõe uma estratégia de liberação provisória, onde o teste de detecção de células intactas não será realizado, sendo o método de citometria de fluxo utilizado para a detecção de células metabolicamente ativas. Assim, o panorama da substância ativa varicela continua inalterado e com perspectiva de adequação da situação do produto no final de 2024.

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.

Ainda, a Fiocruz anexou a este processo a lista de países nos quais as alterações encontram-se avaliadas e aprovadas pelas autoridades sanitárias (2814258).

Quanto às boas práticas de fabricação a GGFIS se manifestou neste pedido por meio da NOTA TÉCNICA Nº 16/2024/SEI/COINS/GIMED/GGFIS/DIRE4/ANVISA (2835869) que informou que empresas envolvidas na fabricação do produto biológico objeto deste pedido de excepcionalidade estão devidamente certificadas em Boas Práticas de Fabricação.

Quanto à disponibilidade de outras vacinas varicela para o abastecimento do PNI, a GGFIS se manifestou sobre esse pedido por meio da NOTA TÉCNICA Nº 78/2024/SEI/GIMED/GGFIS/DIRE4/ANVISA (2845752), indicando

a escassa opção sendo que atualmente somente duas vacinas contra varicela que foram comercializados em 2023 e não se encontram em descontinuação definitiva de fabricação ou cancelados, concluindo pelo provável risco de desabastecimento com alto impacto para a saúde pública.

O Ministério da Saúde se manifestou (2857215) informando que atualmente por meio do Acordo de Cooperação Técnica está contemplada o fornecimento da vacina tetraviral, objeto de PDP entre a farmacêutica Fiocruz e o laboratório GSK. Desta forma a Fiocruz possui um cronograma de entrega vigente ao qual tem que cumprir com este Ministério.

O Ministério da Saúde informou que como alternativa a fim de se evitar a interrupção da imunização das crianças está sendo realizada o esquema alternativo de tríplice viral + Varicela uma vez que encontra-se desabastecido da vacina tetraviral. Acerca da vacina Varicela também informou que o DPNI possui um estoque crítico com risco iminente de desabastecimento.

Adicionalmente o MS informa que como forma de estratégia para aquisição, iniciou tratativas para aquisição da referida vacina pelo Instituto Butantan, que possui parceria privada com a MERCK – MSD, assim como demandou a compra via Fundo Rotatório da OPAS uma vez que o mercado nacional não dispõe do quantitativo total necessário para atender a demanda de 2024.

Além disso, o Ministério da Saúde manifestou (2869498) expresse interesse na deliberação da presente excepcionalidade a fim de atender à demanda do PNI de 2024.

A respeito dos dados de farmacovigilância das vacinas, a Gerência de Farmacovigilância se manifestou nesse pedido por meio da **NOTA TÉCNICA** Nº 13/2024/SEI/GFARM/GGMON/DIRE5/ANVISA (2836572), 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. Todos os eventos adversos notificados já encontram-se descritos na bula do produto.

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 toda a demanda do PNI para o ano de 2024.

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 **1.536.156 doses de vacinasarampo, caxumba, rubéola e varicela (atenuada) - Fiocruz, registro MS 1.1063.0143**, conforme quadro abaixo:

Número de lote	Quantidade (doses)	Pedido de excepcionalidade
AMRVA706A	113,750	Importar e distribuir
AMRVA718A	89,689	Importar e distribuir
AMRVA721A	114,170	Importar e distribuir
AMRVA723A	115,672	Importar e distribuir
AMRVA724A	112,672	Importar e distribuir
AMRVA725A	114,753	Importar e distribuir
AMRVA729A	109,477	Importar e distribuir
AMRVA730A	101,778	Importar e distribuir
AMRVA735A	115,150	Importar e distribuir
AMRVA736A	116,114	Importar e distribuir

AMRVA737A	116,130	Importar e distribuir
AMRVA738A	114,170	Importar e distribuir
AMRVA733A	89,007	Importar e distribuir
AMRVA731A	113,624	Importar e distribuir
Total (doses)	1,536,156	

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



Documento assinado eletronicamente por **Meiruze Sousa Freitas, Diretor(a) Substituto(a)**, em 23/03/2024, às 15:16, 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 **2869578** e o código CRC **9BDFFC07**.

