

## VOTO Nº 115/2024/SEI/DIRE2/ANVISA

Processo nº 25351.917874/2023-43  
Expediente nº 0670008/24-9

Analisa o pedido de excepcionalidade para importação e distribuição de lotes da vacina Varilrix - 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 empresa GlaxoSmithKline por meio do OFÍCIO nº 2936822, em que se solicita excepcionalidade para importar e distribuir lotes da vacina Varilrix - 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.

A empresa GlaxoSmithKline solicita autorização para importação e distribuição, por excepcionalidade, de **527.345 doses da vacina Varilrix - varicela (atenuada), registro MS 1.0107.0121, detentor GlaxoSmithKline Brasil**, com destinação exclusiva ao Programa Nacional de Imunizações - PNI/ Ministério da Saúde - MS, através do Instituto de Tecnologia em Imunobiológicos - Biomanguinhos.

### 2. **Análise**

A GlaxoSmithkline 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 supracitada), submetidos sob expedientes números 2464387/22-4, 2464418/22-8 e 4787565/22-8.

As referidas petições de desistência a pedido foram submetidas à ANVISA em 16/05/2023, sob números de expediente 0497217/23-6, 0497208/23-7 e 0497235/23-4, 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 GSK - vacina Varilrix: 2464387/22-4 e expediente Fiocruz - vacina MMR-V: 2633238/22-8), 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 GSK - vacina Varilrix 2464418/22-8 e expediente Fiocruz - vacina MMR-V: 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, ambas as empresas, 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 expediente GSK - vacina Varilrix: 4787565/22-8 e expediente Fiocruz - vacina MMR-V: 4790584/22-1).

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, do VOTO 272/2023/SEI/DIRE2/ANVISA (2612221) de 13/10/2023 e do VOTO Nº 63/2024/SEI/DIRE2/ANVISA (2869578).

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 citado 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 2936822, em que a empresa GlaxoSmithKline Brasil solicita autorização para importação e distribuição, por excepcionalidade, de **527.345 doses da vacina Varilix - varicela (atenuada), registro MS 1.0107.0121, detentor GlaxoSmithKline Brasil**, com destinação exclusiva ao Programa Nacional de Imunizações - PNI/ Ministério da Saúde - MS, através do Instituto de Tecnologia em Imunobiológicos - Biomanguinhos.

A respeito da nova documentação anexada, a área técnica emitiu o DESPACHO Nº 137/2024/SEI/GPBIO/GGBIO/DIRE2/ANVISA (2960056), sobre a documentação enviada sobre a vacina Varilix - varicela (atenuada).

A GPBIO ressalta que a posição expressa na Nota

Técnica nº 29/2024 (2440536) permanece válida. Desta forma, os lotes informados no Ofício Pedido de Excepcionalidade (2936822) foram fabricados com alteração de processo ainda não aprovada pela Anvisa e, por isso, o pedido de excepcionalidade para a sua importação e distribuição foi pleiteado.

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. Visto que a empresa ainda está gerando as informações necessárias para viabilizar a implementação das alterações realizadas no processo de fabricação e posterior submissão para aprovação da ANVISA, a GPBIO não possui subsídio técnico 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 que 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 GSK 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 (2936827).

Quanto ao desabastecimento de mercado a GGFIS se manifestou neste pedido por meio da NOTA TÉCNICA Nº 160/2024/SEI/GIMED/GGFIS/DIRE4/ANVISA (2962847) que informou que no ano de 2023 somente foi comercializada a vacina varicela Varivax, do laboratório MERCK SHARP & DOHME FARMACEUTICA LTDA. Não foi identificada comercialização da vacina Varilrix do laboratório GlaxoSmithKline Brasil Ltda. Desta maneira, caso haja algum problema com a vacina Varivax, o mercado ficará desabastecido desta classe de vacinas

O Ministério da Saúde se manifestou (2936823) informando que segue realizando o monitoramento constante das vacinas e solicita a liberação por meio de excepcionalidade da vacina em questão, a fim de evitar o desabastecimento.

A respeito dos dados de farmacovigilância das vacinas, a Gerência de Farmacovigilância se manifestou nesse pedido por meio da NOTA TÉCNICA Nº 31/2024/SEI/GFARM/GGMON/DIRE5/ANVISA (2971308), que em suma, 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, o perfil benefício-risco de **Varilrix** para imunização ativa continua sendo favorável para as indicações de bula. Todos os eventos adversos notificados já encontram-se descritos na bula do produto.

A GFARM desta ainda 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. Ressalta, ainda, que a farmacovigilância tem a função de monitoramento de eventos adversos, possibilitando o gerenciamento dos riscos e a adoção oportuna de medidas pertinentes no pós-mercado, não substituindo as avaliações necessárias de qualidade, segurança e eficácia exigidas para a concessão de registro ou de aprovações pós-registro.

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.**

Assim, diante do possível cenário de desabastecimento, conforme informado pelo Ministério da Saúde, a avaliação benefício risco, e, 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; que desde o ano de 2019 a vacina está sendo distribuídas e utilizadas ao redor do mundo, inclusive no Brasil; e, que os dados de farmacovigilância avaliados pela GFARM não aponta para um aumento de reações adversas atribuíveis às vacinas, entendo que a presente excepcionalidade é sanitariamente 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 Varilrix - varicela (atenuada), registro MS 1.0107.0121, detentor GlaxoSmithKline Brasil, 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 **527.345 doses da vacina Varilrix - varicela (atenuada), registro MS 1.0107.0121, detentor GlaxoSmithKline Brasil**, conforme quadro abaixo:

Produto	Detentor do registro	Número de lote em sua embalagem primária*	Quantidade (doses)	Pedido de excepcionalidade
Varilrix® vacina varicela (atenuada)	GSK	AVARVC296A	170.645	Importar e distribuir
		AVARVC315A	187.258	Importar e distribuir
		AVARVC331A	169.442	Importar e distribuir
		Total (em doses)	527.345	

\*Lotes do produto em sua embalagem primária (final container). Os números de lotes para o produto acabado (em sua embalagem secundária) serão gerados de acordo com o Sistema de Numeração de Lotes registrado. A correspondência será feita e totalmente rastreável através da árvore genealógica do produto.

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



Documento assinado eletronicamente por **Meiruze Sousa Freitas, Diretora**, em 20/05/2024, às 17:24, 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](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 **2968749** e o código CRC **FB972BB0**.

---

**Referência:** Processo nº  
25351.917874/2023-43

SEI nº 2968749