

VOTO Nº 211/2025/SEI/DIRE2/ANVISA

Processo nº 25351.934976/2022-42

Expediente nº 1154583/25-2

A n a l i s a o pedido de
excepcionalidade protocolado
pela Fundação Oswaldo Cruz -
Fiocruz para a importação e
distribuição da vacina sarampo,
caxumba, rubéola e varicela
(atenuada), produzidos com
Insumo Farmacêutico Ativo
Biológico de varicela contendo
alteração de processo produtivo e
na liberação do controle de
qualidade da substância ativa
varicela, para atendimento da
demanda do Programa Nacional
de Imunizações - PNI/Ministério
da Saúde.

Área responsável: Segunda Diretoria

Relator: Daniel Meirelles Fernandes Pereira

1. Relatório

Trata-se de solicitação protocolada pelo Instituto de Tecnologia em Imunobiológicos - Bio-Manguinhos, Unidade Técnico-Científica da Fundação Oswaldo Cruz - Fiocruz no processo SEI nº 25351.934976/2022-42, OFÍCIO nº 524/2025/DIBIO/FIOCRUZ/MS (Sei 3717357), para autorização de importação e distribuição, por excepcionalidade, de doses da vacina sarampo, caxumba, rubéola e varicela (atenuada) registro MS 110630143, detentor Fiocruz, produzidos com Insumo Farmacêutico Ativo Biológico de varicela contendo alteração de processo produtivo e na liberação do controle de qualidade da

substância ativa varicela, para atendimento da demanda do Programa Nacional de Imunizações – PNI/Ministério da Saúde.

A empresa informou que as alterações supracitadas, referentes à produção e liberação dos lotes da substância ativa varicela, receberam aprovação de autoridades sanitárias europeias e de outros países e se encontram implementadas mundialmente, inclusive para o mercado brasileiro, uma vez que a mudança foi anotada nos Histórico de Mudança dos Produtos (HMP) em 2019, tendo sido liberada e fornecida ao mercado desde então. Ocorre que, com essa alteração produtiva, foi identificado um potencial impacto na qualidade do produto, sendo recomendado a reapresentação da alteração de fabricação (sistema de centrifugação contínua), anteriormente classificada como alteração menor, via HMP, como alteração de processo maior, para avaliação. Dessa forma, essas alterações foram reavaliadas pela empresa, considerando a importância de redefinir a estratégia de controle de qualidade tanto para o granel monovalente da varicela quanto para a vacina – produto acabado e foram apresentadas à Anvisa em 30/Junho/2025 através dos expedientes: 0858731/25-1, 0858793/25-1, 0858800/25-7 e 0858847/25-3.

A título de informação, a empresa relatou que recebeu uma recomendação do Comitê de Farmacovigilância e Avaliação de Risco (PRAC) da EMA (EPITT nº: 20180) referente a um novo aspecto do risco conhecido de encefalite associado à vacina contra varicela, após um relato da Polônia de encefalite com desfecho fatal após a vacinação com Varilrix, onde o Relator do PRAC solicita uma revisão cumulativa de todos os casos de encefalite de todas as fontes. Esta recomendação do PRAC foi recebida após a finalização do PBRER da vacina Varilrix aqui referenciada. A empresa GlaxoSmithKline - GSK, detentora do insumo, iniciou investigações de qualidade e segurança e está trabalhando em estreita colaboração com as Autoridades de Saúde e Reguladoras sobre este assunto. A investigação de qualidade demonstrou que o lote relatado foi produzido em conformidade com os procedimentos aplicáveis e atendeu a todas as especificações exigidas.

Inicialmente, a Fiocruz apresentou um histórico resumido, tendo em vista que os fatos ocorridos, bem como os anexos relevantes que comprovam a qualidade, segurança e eficácia da vacina, utilizados para embasar a aprovação de pedidos de excepcionalidade anteriores e o atual, foram incluídos no processo SEI Nº 25351.934976/2022-42. Foi solicitado por

esta Segunda Diretoria, no entanto, que a empresa apresentasse o detalhamento da proposta de atualização da estratégia de testes de controle de qualidade (QC) das vacinas, o que possibilitaria a regularização da vacina perante a Anvisa, conforme discutido em reunião realizada dia 25/07/2025, via teams.

Dessa forma, a empresa apresentou o OFÍCIO nº 581/2025/DIBIO/FIOCRUZ/MS (Sei 3760115), contendo todo o histórico detalhado do processo, juntamente com documentos anexos que detalham e suportam os dados apresentados:

Anexo 1: Carta do Ministério da Saúde sobre a demanda (Sei 3760116);

Anexo 2: Ata das reuniões junto à GPBIO/GGBIO e Segunda Diretoria (Sei 3760117);

Anexo 3: Aprovação relacionada à alteração de processo na Europa (Carta de Aprovação, Relatório de Avaliação do PEI, Autoridade Alemã) (Sei 3760118);

Anexo 4: Aprovação da alteração relacionado ao controle de qualidade na Europa (Sei 3760119);

Anexo 5: Lista de países nos quais as alterações encontram-se avaliadas e aprovada pelas autoridades sanitárias (Sei 3760120);

Anexo 6: Avaliação benefício-risco (Avaliação médica e dados de farmacovigilância) (Sei 3760121);

Anexo 7: Certificados de Análise de controle de qualidade dos lotes de Agosto (Sei 3760122);

Anexo 8: Cópia do processos da alteração pós-registro 8a (Sei 3760123);

Anexo 9: Carta acerca do desvio sua investigação e ações relacionadas (Sei 3760124);

Anexo 10: Investigation summary report (Sei 3760125);

Anexo 11: Relatório de Progresso de Janeiro/2024 (Sei 3760126);

Anexo 12a: Estudo de Tolerância de Reatogenicidade (Sei 3760127);

Anexo 12b: informações de segurança de uso de cells MRC5 na fabricação de vacinas (Sei 3760128);

Anexo 12c: Avaliação Médica sobre células intactas MRC-5 em amostras de CVP no produto terminado (Sei 3760129);

Anexo 13: Recomendações Atuais de Guias sobre presença de células residuais em vacinas (Sei 3760130);

Anexo 14: Relatórios de caracterização e estudos de clearance concluídos (Sei 3760131);

Anexo 15: Atualização do progresso da nova estratégia de controle de qualidade (Sei 3760132);

Anexo 16: Comprovantes de protocolo das submissões pós-registro (GSK e Bio-Manguinhos) (Sei 3760133);

Anexo 17. Recibo eletrônico PNI MS_NT 40.2024 (Sei 3760134).

A empresa ressaltou que, desde 2023, as vacinas que contém varicela, tanto a Vacina tetra viral sarampo, caxumba, rubéola e varicela (atenuada) (MMRV), sob titularidade da Fiocruz, quanto a Vacina monovalente varicela Varilrix, da GSK, estão sendo supridas ao PNI por pedidos de excepcionalidade, ora solicitado pela GSK, ora solicitado pela Fiocruz, objetivando a manutenção do abastecimento da vacina ao PNI e, consequentemente, no país. As referidas excepcionalidades foram aprovadas por meio dos Voto Nº 2/2023/SEI/DIRE2/ANVISA, Voto Nº 192/2023/SEI/DIRE2/ANVISA, Voto Nº 272/2023/SEI/DIRE2/ANVISA, Voto Nº63/2024/SEI/DIRE2/ANVISA, Voto Nº115/2024/SEI/DIRE2/ANVISA, Voto Nº220/2024/SEI/DIRE2/ANVISA e VOTO Nº 53/2025/SEI/DIRE2/ANVISA, e se referem ao mesmo objeto da presente excepcionalidade.

Como encaminhamento das discussões a respeito da presente demanda, a Fiocruz encaminhou uma estimativa das importações necessárias para 2025, após uma análise conjunta com o PNI/MS e considerando o planejamento de produção do parceiro GSK, indicando um quantitativo de 2,2 milhões de doses da vacina MMRV, distribuídas conforme detalhado a seguir com os respectivos números de lote e quantitativo em doses:

1) 836.860 mil doses: pedido de excepcionalidade inicial, OFÍCIO nº 524/2025/DIBIO/FIOCRUZ/MS

Número de lote	Quantidade (doses)
AMRVA750A	113.190
AMRVA747B1	105.840
AMRVA761A	104.830
AMRVA762A	106.810
AMRVA768A	113.670
AMRVA770A	98.490

AMRVA771A	91.630
AMRVA751A	102.400
Total (em doses)	836.860

2) 725.010 mil doses: quantitativo de agosto/2025, OFÍCIO nº 581/2025/DIBIO/FIOCRUZ/MS

Número de Lote	Quantidade
AMRVA754A1	107.800
AMRVA755A1	102.900
AMRVA760A1	113.190
AMRVA763A1	68.900
AMRVA765A1	111.720
AMRVA766A1	111.230
AMRVA764A	109.270
Total	725.010

3) 690 mil doses (aproximadamente): Formalização do pedido de excepcionalidade será a partir de setembro de 2025.

Em relação à ciência por parte do MS da demanda, além das comunicações apresentadas nas demandas anteriores para o mesmo insumo, foi apresentada troca de e-mails junto à Coordenação-Geral de Gestão de Insumos e Rede de Frio (CGGI) (Sei 3767566), do Departamento do Programa Nacional de Imunizações (DPNI), em resposta à apresentação do pedido de excepcionalidade para importação das 836.860 doses da vacina tetraviral, relatando que o estoque atual da referida vacina corresponde a 145.438 doses, quantitativo insuficiente para suprir a demanda de um único mês, considerando-se a média de distribuição mensal, em 2025, de aproximadamente 250 mil

doses, sendo que, em um cenário de planejamento adequado e oportuno, a projeção de cobertura de estoque deveria contemplar, no mínimo, seis meses de abastecimento, de modo a assegurar a logística e operacionalidade do PNI. Considerando a relevância estratégica da vacina Tetraviral para a manutenção das ações de imunização no âmbito do PNI, a Equipe de Planejamento ressaltou a necessidade de garantir a continuidade ininterrupta do seu abastecimento, em especial diante do Acordo de Cooperação Técnica celebrado com a Fiocruz, que estabelece a disponibilização de doses deste imunizante ao Programa.

Este é o relato.

2. **Análise**

A vacina contra sarampo, caxumba, rubéola e varicela (atenuada), também conhecida como tetra viral ou tetravalente viral é indicada para a vacinação de crianças com 15 meses de idade que já tenham recebido a primeira dose da vacina tríplice viral¹.

No Brasil, existem três vacinas tetra virais registradas contra sarampo, caxumba, rubéola e varicela:

- PROQUAD da empresa MERCK SHARP & DOHME FARMACEUTICA LTDA., registrada sob número 101710214;

- Priorix Tetra da empresa GSK, registrada sob número 101070276;

- Vacina sarampo, caxumba, rubéola e varicela (atenuada) da FUNDACAO OSWALDO CRUZ, registrada sob número 110630143.

De acordo com o histórico apresentado pela empresa a respeito da necessidade de realização de importação excepcional, em 2019 foi realizada a alteração do processo de fabricação do insumo varicela, com a implementação de um sistema de centrifugação contínua (Continuous Centrifugation System – CCS), como etapa de clarificação. Por se tratar de melhoria no processo, foi classificada como uma alteração menor, sendo, portanto, de implementação imediata e com informação à Anvisa via Histórico de Mudanças do Produto (HMP).

No entanto, a partir dessa alteração, houve o aumento significativo de resíduos celulares, com a detecção de células intactas no componente varicela, sendo considerado um

resultado fora de especificação, visto que os lotes deveriam ser livres de células intactas. Após uma investigação realizada pela empresa fabricante, foi constatado que o método para detecção de células intactas utilizado para a liberação de lotes da substância ativa varicela, com hematoxilina como corante, não era adequado para essa avaliação, pois lotes que haviam passado no teste com resultado "ausente", continham células intactas, ao serem avaliados por um outro método.

Após investigações aprofundadas, foi considerado que o componente varicela sempre teve células intactas presentes, sendo inerente ao processo de fabricação da vacina com a utilização de células MRC-5, e, a fim de implementar uma estratégia para garantir o fornecimento das vacinas enquanto estudos adicionais de caracterização e de melhorias do processo estão em andamento, propôs a adequação dos controles do processo e do produto para essa realidade. Os seguintes pós-registros foram protocolados, de acordo com a IN 65/2021, em 04/2022:

15f. Alteração dos testes de controle em processo e/ou critérios de aceitação aplicados durante a fabricação da substância ativa - 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 d. caracterização como estratégia de liberação temporária) - expediente 2464418/22-8.

22a. Alteração da especificação ou procedimento analítico utilizado para liberação da substância ativa - Teste de exclusão de liberação da substância ativa (teste de detecção de células intactas) - expediente 2464387/22-4.

Somente ao analisar os expedientes de alteração de controle de qualidade a GPBIO tomou conhecimento sobre o que ocorreu e classificou devidamente a alteração do sistema de centrifugação como uma alteração maior, devido ao seu potencial impacto sobre a qualidade e segurança da substância ativa, o que levou ao protocolo dos expedientes de *assunto 8. Alteração do processo de purificação - Maior*, em 10/2022, o qual necessita de análise e aprovação prévia da Anvisa.

A documentação encaminhada, referente às três alterações pós-registro que resultaram no aumento da ocorrência de resíduos celulares e células íntegras no produto e a alteração do método, tiveram sua análise iniciada pela GPBIO. No entanto, foi solicitado a desistência do pedido em 05/2023, visto que, caso

não houvesse a desistência, a probabilidade maior do seguimento da análise técnica seria a conclusão pelo indeferimento, diante da documentação apresentada à época. Desta forma, a vacina sarampo, caxumba, rubéola e varicela (atenuada) (MMRV) não possui autorização da GPBIO para utilizar o novo processo de fabricação. Na documentação enviada para o pedido de excepcionalidade, a empresa anexou um estudo pré-clínico de reatogenicidade comparando o perfil da vacina antes e após a alteração de produção. Segundo a empresa, a conclusão do estudo é de que os dados suportam o perfil de reatogenicidade aceitável da vacina após a alteração de produção.

A proposta da empresa para a adequação dos controles do processo e do produto consistiu em: exclusão do teste de "Detecção de células intactas"; inclusão de um teste de monitoramento de controle em processo (Contagem de Células Residuais) para medir e monitorar a quantidade de células residuais (intactas e não intactas) no bulk CVP de Varicela; e utilização do método de citometria de fluxo como um teste de caracterização a ser realizado em cada lote de recipiente final das vacinas Varilrix e MMRV, a ser distribuído ao mercado, sendo apresentada, como medida provisória, para demonstrar que os lotes libertados não contêm células metabolicamente ativas. Segundo a empresa, essa proposta de liberação provisória de lotes foi apresentada em 28 países da União Europeia e 21 outros países, dos quais apenas 1 está pendente de aprovação devido ao pedido de complementar a submissão com uma aprovação definitiva do pós-registro da UE.

A Fiocruz realizou a submissão formal dessas alterações por meio dos expedientes 0858731/25-1, 0858793/25-1, 0858800/25-7 e 0858847/25-3 em 30/06/2025 que tratam da atualização do processo de fabricação do granel monovalente da varicela e da vacina final, bem como da nova estratégia de controle de qualidade, mas os expedientes ainda estão em análise pela área técnica. Os expedientes foram priorizados após solicitação da empresa, tendo em vista o risco de desabastecimento.

Diante da presente demanda, foram instadas a se manifestarem a a Gerência-Geral de Inspeção e Fiscalização Sanitária (GGFIS) e a Gerência Geral de Produtos Biológicos, Radiofármacos, Sangue, Tecidos, Células, Órgãos e Produtos de Terapia Avançada (GGBIO).

A CDMED/GIMED/GGFIS se manifestou por meio da

Nota Técnica nº
190/2025/SEI/CDMED/GIMED/GGFIS/DIRE4/ANVISA (Sei 3735261). De acordo com as informações prestadas, a Vacina sarampo, caxumba, rubéola e varicela (atenuada) está enquadrada na classe terapêutica J7B2 - ASSOCIAÇÕES COM VACINA ANTI-SARAMPO E PAROTIDITE, a qual é considerada sensível para fins de análise de risco de desabastecimento. A associação de vacina para sarampo, caxumba, e rubéola (atenuada) consta na RENAME 2024. Houve descontinuação de algumas apresentações das vacinas Priorix Tetra e Proquad e, em uma avaliação de risco de impacto para a saúde pública, considera-se que é provável o desabastecimento de mercado com alto risco para a saúde pública, se houver indisponibilidade da vacina sarampo, caxumba, rubéola e varicela (atenuada) da Fundação Oswaldo Cruz – Fiocruz.

A GGBIO se manifestou, por meio da Nota Técnica nº 132/2025/SEI/GGBIO/DIRE2/ANVISA (Sei 3743776), sugerindo a solicitação de dados adicionais por parte da empresa e, após a apresentação de maiores informações, a GPBIO se manifestou, por meio da Nota Técnica nº 41/2025/SEI/GPBIO/GGBIO/DIRE2/ANVISA (Sei 3767788). Do ponto de vista técnico, a área esclareceu que os dados apresentados pela empresa neste processo e durante a reunião ocorrida em 25/07/2025, com a GPBIO, são robustos e incluem validação dos métodos analíticos, estudos de caracterização e de estabilidade, além de dados clínicos e não clínicos que demonstram a segurança do produto fabricado com o novo processo (vide apresentação da empresa durante a reunião em 3767918). O estudo clínico Fase II VNS 20-006, conduzido com a vacina produzida via CCS, não identificou eventos adversos relevantes e confirmou a ausência de células metabolicamente ativas em 298 lotes testados. Os dados de farmacovigilância também não indicam alteração no perfil benefício-risco da vacina. Dessa forma, embora os dados apresentados ainda não tenham sido revisados de forma abrangente, há subsídios técnicos suficientes para embasar uma decisão favorável à excepcionalidade solicitada.

Diante do exposto, observa-se que a implementação da alteração de produção da vacina tem ocorrido desde 2019, sem registros de problemas de segurança ou eficácia nos lotes distribuídos globalmente, incluindo o Brasil. De acordo com a documentação apresentada pela empresa, o perfil benefício-risco da vacina permanece favorável, sendo que os lotes a serem

importados já foram analisados e aprovados conforme os critérios adotados internacionalmente.

Ressalto que, conforme comunicação oficial do MS (Sei 3468930), para 2025, por meio do Acordo de Cooperação Técnica com a Fiocruz, está previsto o fornecimento de 700 mil doses da vacina varicela (atenuada) ao MS, sendo reforçada a necessidade de garantir a manutenção da disponibilidade da vacina para reduzir os impactos no abastecimento.

Dessa forma, em uma análise benefício risco, considerando a importância da vacina para a saúde pública e o potencial risco de desabastecimento, que levaria à impossibilidade de imunização completa de crianças contra sarampo, caxumba, rubéola e varicela, foram identificados no pleito subsídios para tratamento excepcional da solicitação.

3. **Voto**

Por todo exposto, voto pela **APROVAÇÃO** do pedido de excepcionalidade para importação e distribuição dos lotes da Vacina sarampo, caxumba, rubéola e varicela (atenuada), registro MS 110630143, detentor Fundação Oswaldo Cruz – Fiocruz, para atendimento da demanda do Programa Nacional de Imunizações – PNI/Ministério da Saúde - MS, conforme detalhado a seguir com os respectivos números de lote e quantitativo em doses:

1) 836.860 mil doses: pedido de excepcionalidade inicial, OFÍCIO nº 524/2025/DIBIO/FIOCRUZ/MS

Número de lote	Quantidade (doses)
AMRVA750A	113.190
AMRVA747B1	105.840
AMRVA761A	104.830
AMRVA762A	106.810
AMRVA768A	113.670
AMRVA770A	98.490

AMRVA771A	91.630
AMRVA751A	102.400
Total (em doses)	836.860

2) 725.010 mil doses: quantitativo de agosto/2025, OFÍCIO nº 581/2025/DIBIO/FIOCRUZ/MS

Número de Lote	Quantidade
AMRVA754A1	107.800
AMRVA755A1	102.900
AMRVA760A1	113.190
AMRVA763A1	68.900
AMRVA765A1	111.720
AMRVA766A1	111.230
AMRVA764A	109.270
Total	725.010

Esta é a decisão que submeto a apreciação pela Diretoria Colegiada.

Por fim, solicito a inclusão em Circuito Deliberativo.

Referências

1- <https://www.gov.br/pt-br/servicos/vacinar-contrasarampo-caxumba-rubeola-e-varicela-tetraviral>



Documento assinado eletronicamente por **Daniel Meirelles Fernandes Pereira, Diretor**, em 02/09/2025, às 18:04, 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 **3787524** e o código CRC **37077DA7**.

