

VOTO Nº 280/2025/SEI/DIRE2/ANVISA

Processo nº 25351.934976/2022-42
Expediente nº 1530721/25-3

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 no 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 706/2025/DIBIO/FIOCRUZ/MS (Sei 3859441), 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 no 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-MS.

O referido pedido faz parte do pacote de importações de 2025 e corresponde ao quantitativo de 771.260 (setecentos e setenta e um mil, duzentos e sessenta) doses da vacina sarampo, caxumba, rubéola e varicela (atenuada), conforme alinhado com a Agência e mencionado no VOTO Nº 211/2025/SEI/DIRE2/ANVISA (Sei 3787524), quando estava pendente de formalização.

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 maior de processo, 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,

A empresa prestou o compromisso de proceder com o desenvolvimento de uma estratégia final de controle de qualidade para o produto, além de seguir os adequados mecanismos de farmacovigilância de maneira a garantir que as vacinas contendo varicela do fornecedor GSK permaneçam seguras para uso com a manutenção do perfil benefício-risco positivo e realizar a submissão adequada das alterações pós-registro. Ademais, conforme informado no pleito, os lotes objeto do presente pedido foram devidamente analisados e aprovados por meio dos testes de liberação, de acordo com a proposta da empresa e, em sendo concedida a autorização ora solicitada, toda a documentação de qualidade dos lotes importados será avaliada pelo Departamento de Garantia da Qualidade da empresa GlaxoSmithKline Brasil e compartilhada com o Instituto de Tecnologia em Imunobiológicos – Bio-Manguinhos – Fiocruz para submissão e apreciação do Instituto Nacional de Controle de Qualidade em Saúde – INCQS.

Junto ao pleito, a empresa apresentou a seguinte documentação, conforme já apresentado em demandas anteriores:

Anexo 1: OFÍCIO Nº 416/2023/SVSA/MS (Sei 3859442);

Anexo 2: Ata das reuniões junto à GPBIO/GGBIO e Segunda Diretoria (Sei 3859443);

Anexo 3: Aprovação relacionada à alteração de processo na Europa (Carta de Aprovação, Relatório de Avaliação do PEI, Autoridade Alemã) (Sei 3859444);

Anexo 4: Aprovação da alteração relacionado ao controle de qualidade na Europa (Sei 3859445);

Anexo 5: Lista de países nos quais as alterações encontram-se avaliadas e aprovada pelas autoridades sanitárias (Sei 3859446);

Anexo 6: Avaliação benefício-risco (Avaliação médica e dados de farmacovigilância) (Sei 3859447);

Anexo 7: Certificados de Análise de controle de qualidade dos lotes a serem importados (Sei 3859448): AMRVA785A, AMRVA786A, AMRVA787A, AMRVA788A, AMRVA791A, AMRVA793A, AMRVA795A;

Anexo 8: Cópia do processos da alteração pós-registro 8a (Sei 3859449);

Anexo 9: Carta acerca do desvio sua investigação e ações relacionadas (Sei 3859450);

Anexo 10: Investigation summary report (Sei 3859451);

Anexo 11: Relatório de Progresso de Janeiro/2024 (Sei 3859452);

Anexo 12a: Estudo de Tolerância de Reatogenicidade (Sei 3859453);

Anexo 12b: informações de segurança de uso de cells MRC5 na fabricação de vacinas (Sei 3859454);

Anexo 12c: Avaliação Médica sobre células intactas MRC-5 em amostras de CVP no produto terminado (Sei 3859455);

Anexo 13: Recomendações Atuais de Guias sobre presença de células residuais em vacinas (Sei 3859456);

Anexo 14: Relatórios de caracterização e estudos de clearance concluídos (Sei 3859457);

Anexo 15: Atualização do progresso da nova estratégia de controle de qualidade (Sei 3859458);

Anexo 16: Comprovantes de protocolo das submissões pós-registro (GSK e Bio-Manguinhos) (Sei 3859459);

Anexo 17: E-mail do MS, ratificando a importância do pedidos de excepcionalidade (Sei 3859460);

Anexo 18: Encaminhamento do Voto nº 211/2025/SEI/DIRE2/Anvisa (Sei 3859461).

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, conseqüentemente, no país. As referidas excepcionalidades foram aprovadas por meio dos Voto Nº 2/2023/SEI/DIRE2/ANVISA (Sei 2197628), Voto Nº 192/2023/SEI/DIRE2/ANVISA (Sei 2473089), Voto Nº 272/2023/SEI/DIRE2/ANVISA (Sei 2612221), Voto Nº63/2024/SEI/DIRE2/ANVISA (Sei 2869578), Voto Nº115/2024/SEI/DIRE2/ANVISA (Sei 2968749), Voto Nº220/2024/SEI/DIRE2/ANVISA (Sei 3220849), VOTO Nº 53/2025/SEI/DIRE2/ANVISA (Sei 3483976) e Voto nº 211/2025/SEI/DIRE2/Anvisa (Sei 3787524) e se referem ao mesmo objeto da presente excepcionalidade.

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 Gerência-Geral de Portos, Aeroportos, Fronteiras e Recintos Alfandegados (GGPAF), 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 GGPAF se manifestou por meio do Despacho nº 1707/2025/SEI/GGPAF/DIRE5/ANVISA (Sei 3923496), destacando que, se o produto a ser importado está em desacordo com alguma legislação da Anvisa, a importação não atende à RDC 81/08 e, dessa forma, caso a autorização excepcional seja concedida, esta deve ser anexada ao dossiê de importação para justificar a situação “de não conformidade com a legislação”, que

será identificada no momento da anuência de importação.

A CDMED/GIMED/GGFIS se manifestou por meio da Nota Técnica nº 333/2025/SEI/CDMED/GIMED/GGFIS/DIRE4/ANVISA (Sei 3923195). 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 Gerência de Produtos Biológicos (GPBIO) da GGBIO se manifestou por meio da Nota Técnica nº 72/2025/SEI/GPBIO/GGBIO/DIRE2/ANVISA (Sei 3955339). Do ponto de vista técnico, a área esclareceu, corroborando com o que havia sido apresentado em manifestações anteriores, que os dados apresentados pela empresa são robustos e incluem validação dos métodos analíticos atualizados, estudos de caracterização e de estabilidade, além de dados clínicos e não clínicos que demonstram a segurança do produto fabricado com o novo processo. 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, visto que a documentação apresentada demonstra a manutenção da qualidade, segurança e eficácia do produto, conforme dados clínicos, não clínicos e de farmacovigilância.

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.

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:

Número de Lote	Quantidade
AMRVA785A	112.700
AMRVA786A	102.410

AMRVA787A	113.190
AMRVA788A	107.800
AMRVA791A	109.270
AMRVA793A	115.150
AMRVA795A	110.740
Total	771.260

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 26/11/2025, às 10:59, 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 **3956971** e o código CRC **41E42E06**.

Referência: Processo nº
25351.934976/2022-42

SEI nº 3956971