

VOTO Nº 118/2022/SEI/DIRE4/ANVISA

Processo nº 25351.913954/2022-49

Expediente nº 4416661/22-3

Analisa solicitação de esgotamento de estoque de bolsas de sangue de diferentes modelos (registros nº 10364120001, 10364120002, 10364120031 e 10364120033), fabricadas anteriormente às alterações dos respectivos registros.

Requerente: Grifols Brasil Ltda. CNPJ: 02.513.899/0001-71

Área responsável: Gerência Geral de Fiscalização e Inspeção Sanitária - GGFIS

Relator: Rômison Rodrigues Mota

RELATÓRIO

1. Trata-se de pedido da empresa Grifols Brasil Ltda., CNPJ: 02.513.899/0001-71, para esgotamento de estoque de produtos denominados "bolsas para coleta de sangue", de diferentes modelos, registrados com os números 10364120001, 10364120002, 10364120031 e 10364120033, os quais foram fabricados previamente às alterações de registros, aprovadas pela Anvisa conforme Resoluções - RE nº 251, de 27 de janeiro de 2022, RE nº 4.825, de 29 de dezembro de 2021, e RE nº 181, de 20 de janeiro de 2022 (SEI nº 1913148).
2. A empresa informa que as alterações dos registros foram empreendidas a fim de atender uma demanda do mercado nacional. Entretanto, ressalta que os lotes fabricados anteriormente já cumpriam, como seguem cumprindo, os requisitos normativos para a fabricação de bolsas para coleta de sangue, seguindo as Boas Práticas de Fabricação (BPF) e rigoroso critério de qualidade interno, de acordo com modelos de design/layout aprovados pela Agência.
3. Desse modo, solicita a autorização para a comercialização dos produtos relacionados no documento SEI nº 1913148, fabricadas antes da publicação das alterações dos registros, até o escoamento total do estoque, considerando seu período de validade.
4. É o relatório.

ANÁLISE

5. A Gerência de Tecnologia de Materiais de Uso em Saúde (Gemat/GGTPS) se manifestou sobre o pedido por meio do Memorando nº 21/2022/SEI/GEMAT/GGTPS/DIRE3/ANVISA (SEI nº 1926289), no qual presta esclarecimentos acerca das principais modificações realizadas nos produtos:

a) em relação ao produto CPD ADENINA GRIFOLS (registro nº [10364120001](#),

válido até abr/2024), identificado pela empresa pelos nomes comerciais CPD-A DOBLE KS BRA GBR C-30, CPD-A TRIPLE KS BRA GBR C-26 e CPD-A SIMPLE KS BRA GBR C-34 e ao produto BOLSA DE SANGUE CPD SAG-MANITOL GRIFOLS (registro nº [10364120002](#), válido até abr/2024), identificado pelos nomes comerciais CPD SAG-M TRIPLE KS BRA GBR C-20 e CPD-SAG-M T&B CUADRUPLE KS BRA C-20, a área de registro informa que foram peticionadas alterações com os seguintes assuntos:

Registros ANVISA nº 10364120001 e 10364120002
80235 - MATERIAL – Alteração de registro – Aprovação requerida – Alteração de informações do dossiê técnico.
80236 - MATERIAL – Alteração de registro – Aprovação requerida – Alteração/inclusão de indicação de uso, modo de uso, contraindicações, eventos adversos, advertências ou precauções.
80237 - MATERIAL – Alteração de registro – Aprovação requerida – Alteração/inclusão de apresentação comercial.
80239 - MATERIAL – Alteração de registro – Aprovação requerida – Composição química/matéria-prima.
80258 - MATERIAL – Alteração de registro – Implementação imediata – Alteração apenas do nome comercial e/ou denominação nome/código do modelo comercial, componente de sistema, parte ou acessório do produto.
80259 - MATERIAL – Alteração de registro – Implementação imediata – Exclusão de modelos, apresentações comerciais, componentes, acessórios; exclusão de indicação de uso; exclusão de método de esterilização.

A GEMAT/GGTPES esclarece que:

Dentre as principais modificações solicitadas através dos assuntos acima destacamos:

- O plastificante das bolsas de transferência vazias, não destinadas a plaquetas, foi alterado de TOTM para DEHP. Segundo a justificativa da empresa vários estudos in vitro demonstraram que o armazenamento de glóbulos vermelhos em presença de DEHP permite **melhor retenção da morfologia normal, da estabilidade osmótica (1, 2, 3) e menos hemólise** do que a observada durante armazenamento na ausência deste plastificante.
- Foram alterados os volumes das bolsas satélites vazias (transferência) de 400 ml para 600 ml, em linha com outras bolsas de sangue da empresa. Segundo a empresa aumentando a capacidade da bolsa de plaquetas de 400 ml para 600 ml melhora a relação volume / superfície do recipiente; **umenta a permeabilidade para O2 e melhora as condições de armazenamento das plaquetas**. Aumentando a área de superfície da bolsa de plasma de 400 ml (142 mm x 181 mm) para 600 ml (142 mm x 210 mm) faz com que, quando o plasma é congelado, é distribuir em uma camada mais fina e permitir seu congelamento total mais rapidamente, com **melhor preservação dos fatores de coagulação**.
- Foram realizadas pequenas alterações na descrição do processo de fabricação em termos do critério de amostragem para controles em processo de componentes que passam a ser realizada segundo critérios estatísticos, sem impacto no processo de fabricação. Além disso foram adicionados no relatório técnico novos anexos de revalidação do processo de esterilização nas instalações da Espanha, relatórios de validação e revalidação do processo de esterilização nas instalações do Brasil, o relatório de validação do processo de fabricação do produto nas instalações da Espanha, nova versão da validação do processo de fabricação nas instalações no Brasil, novos estudos de estabilidade, dentre outros documentos.
- **Foi adicionada a advertência de que o produto deve ser usado dentro de sete (7) dias uma vez fora da embalagem individual, apoiado pelo novo relatório de estabilidade** também incluído no processo. Informações sobre plástico e bolsas, agulha e informações sobre pré-processamento e preparação e armazenamento de componentes do sangue, bem como o significado de todos os **símbolos incluídos nas etiquetas também foram adicionados. Nos rótulos foram incluídas informações e**

campos adicionais bem como novos símbolos. (grifo nosso)

b) no que tange ao produto LEUCORED GRIFOLS CPD-SAG-M (registro nº [10364120031](#), válido até dez/2025), identificado pelos nomes comerciais LEUCORED RC BRA C-18 , LEUCORED RC/PL BRA C-18 e LEUCORED T&B RC BRA C-18, foram peticionadas as seguintes alterações:

Registro ANVISA nº 10364120031
80235 - MATERIAL – Alteração de registro – Aprovação requerida – Alteração de informações do dossiê técnico.
80236 - MATERIAL – Alteração de registro – Aprovação requerida – Alteração/inclusão de indicação de uso, modo de uso, contraindicações, eventos adversos, advertências ou precauções.
80237 - MATERIAL – Alteração de registro – Aprovação requerida – Alteração/inclusão de apresentação comercial.
80259 - MATERIAL – Alteração de registro – Implementação imediata – Exclusão de modelos, apresentações comerciais, componentes, acessórios; exclusão de indicação de uso; exclusão de método de esterilização.

Nesse sentido, informa a Gemat/GGTPS:

Dentre as principais modificações solicitadas através dos assuntos acima destacamos:

- Na variante Leucored Grifols CPD-SAG-M WB o filtro para remoção de leucócitos Haemonetics WB (filtro de sangue total) foi substituído pelo filtro RZ-2000G (filtro para sangue total daAsahi Kasei Medical). Foi realizada a incorporação de um conector redutor que permite conectar a entrada e saída do novo filtro para o tubo de conexão. Houve modificação dos comprimentos dos tubos da linha de filtração para adaptá-los as novas geometrias do filtro e evitar dobras nos tubos. Foi realizada a mudança de posição do filtro (da esquerda para a direita) para melhor industrialização do processo de fabricação. **O comprimento do tubo de doação foi aumentado para atender às necessidades dos centros do Brasil.**

- Nas variantes Leucored Grifols CPD-SAG-M RC, RC / PL e Leucored Grifols CPD-SAG-M T&B RC foram alterados os volumes das bolsas satélites vazias (transferência) de 400 ml para 600 ml, em linha com outras bolsas de sangue da empresa. Segundo a empresa aumentando a capacidade da bolsa de plaquetas de 400 ml para 600 ml melhora a relação volume / superfície do recipiente; **aumenta a permeabilidade para O2 e melhora as condições de armazenamento das plaquetas;** e aumentando a área de superfície da bolsa de plasma de 400 ml para 600 ml significa que no momento de congelar o plasma, ele é distribuído em uma camada mais fina e permite seu congelamento total mais rápido, melhor conservando os fatores de coagulação. congelamento total mais rapidamente, com melhor preservação dos fatores de coagulação.

- Foi adicionada a **advertência de que o produto deve ser usado dentro de sete (7) dias uma vez fora da embalagem individual, apoiado pelo novo relatório de estabilidade** também incluído no processo. Informações sobre plástico e bolsas, agulha e **informações sobre pré-processamento e preparação e armazenamento de componentes do sangue, bem como o significado de todos os símbolos incluídos nas etiquetas também foram adicionados.** Nos rótulos foram incluídas informações e campos adicionais bem como novos símbolos.

Ressaltamos que não foram descritas todas as alterações realizadas, sendo abordadas as mais relevantes.

Desta forma, observa-se que **foram realizadas várias alterações nos produtos objetos dos registros citados, as quais impactam nas especificações técnicas dos produtos, bem como nos requisitos de segurança e eficácia, que foram aprimorados segundo as justificativas do fabricante. Observa-se também que os produtos previamente aprovados atendiam aos regulamentos aplicáveis às bolsas de sangue.** (grifo nosso)

c) em relação ao TRANSFER GRIFOLS (registro nº [10364120033](#) válido até dez/2025), o qual está identificado na planilha da empresa como B.TRANSFER G.300 BRASIL, a Gemat/GGTPS informa que "não foram identificadas alterações recentes relacionadas ao Registro ANVISA nº 10364120033, publicadas através das resoluções RE nº 251 de 27 de janeiro de 2022, RE nº 4825 de 29 de dezembro de 2021 ou RE nº 181 de 20 de janeiro de 2022".

6. Diante do apresentado para os três registros citados, verificou-se que, embora os produtos previamente aprovados atendam aos regulamentos aplicáveis às bolsas de sangue, as alterações impactaram nas especificações técnicas dos produtos, bem como nos requisitos de segurança e eficácia, que foram aprimorados segundo as justificativas do fabricante.

7. A Coordenação de Inspeção e Fiscalização Sanitária de Produtos para a Saúde (CPROD/GGFIS), por sua vez, se manifestou sobre o pleito por meio da Nota Técnica nº 166/2022/SEI/CPROD/GIPRO/GGFIS/DIRE4/ANVISA (SEI nº 1941027), a qual, diante da manifestação da Gerência de Tecnologia de Materiais de Uso em Saúde (Gemat/GGTPS), concluiu por ser favorável à concessão do esgotamento do produto sob registro 10364120033, o qual não teve alterações identificadas.

8. Contudo, entendeu que não seria razoável a concessão do esgotamento de estoque daqueles produtos cujos registros são identificados com os números 10364120001, 10364120002 e 10364120031. Isto porque as várias alterações nos produtos objetos dos registros supracitados impactariam nas especificações técnicas dos produtos, bem como nos requisitos de segurança e eficácia. Ressalta, ainda, que as especificações técnicas e requisitos de segurança e eficácia dos produtos em tela foram aprimorados, conforme justificado pelo fabricante e validado e aprovado pela Anvisa.

9. Considerando as informações prestadas, a Quarta Diretoria (DIRE4/Anvisa) diligenciou a Terceira Diretoria da Anvisa (DIRE3/Anvisa), responsável pela supervisão da Gerência-Geral de Tecnologia de Produtos para Saúde (GGTPS), a fim de obter esclarecimentos adicionais para subsidiar a relatoria do pedido de esgotamento de estoque em discussão (SEI nº 2044205).

10. Nesse intuito, foi questionado se os produtos objeto do pedido de esgotamento de estoque continuam a atender os regulamentos aplicáveis às bolsas de sangue e se há risco na manutenção dos produtos no mercado, em suas condições anteriores.

11. Adicionalmente, a DIRE4 chamou atenção para a vigência dos registros sanitários dos produtos, os quais, em alguns casos, apresentam vencimento anterior à validade, para fins de uso, de diversos lotes relacionados no pedido de esgotamento de estoque.

12. Em resposta, a DIRE3 ratificou as informações já prestadas, reafirmando que as alterações realizadas possuem impacto na coleta, processamento e armazenamento de sangue, em especial a eficácia do produto na manutenção da viabilidade das células sanguíneas durante o seu armazenamento (SEI nº 2072807).

13. Diante do exposto, é forçoso concluir que a concessão ao esgotamento de estoque dos produtos registrados sob nº 10364120001, 10364120002 e 10364120031 poderia causar prejuízo ao consumidor, em razão da disponibilização de produtos que, embora identificados sob os mesmos números de registro, apresentam características diferenciadas em relação a sua eficácia e segurança, o que interfere no desempenho dos produtos, ainda que não reste evidenciado seu descumprimento aos requisitos regulatórios vigentes.

14. Cito o exemplo da alteração de volume das bolsas satélites vazias (transferência), em que, diante da constatação de que a bolsa de 600 ml melhora a relação volume/superfície do recipiente, vê-se aumentada a permeabilidade para O₂, o que melhora as condições de armazenamento das plaquetas. Frente a tais evidências, não me parece razoável a comercialização de bolsas com volume de 400 ml, ainda que a título de esgotamento de estoque.

15. Em que pese os produtos terem sido previamente aprovados em suas versões anteriores, permanecendo o atendimento aos regulamentos aplicáveis às bolsas de sangue, vale destacar que, em nova análise frente às alterações validadas e aprovadas por esta Agência, não seria razoável esgotar produtos com especificações técnicas diferentes daquelas demandadas pelo mercado, razão que levou às alterações empreendidas pela empresa.

16. Ademais, ressalto que a concessão do pedido em tela poderia gerar confusão por parte dos profissionais de saúde, visto que algumas alterações realizadas estão relacionadas às indicações de uso, advertências ou símbolos nas etiquetas dos produtos, com objetivo de melhor orientar para o adequado emprego das bolsas de sangue.

17. Por oportuno, no que tange especificamente ao produto TRANSFER GRIFOLS, registro nº [10364120033](#), entendo que não há objeto para esgotamento de estoque, visto que, de acordo com a área da Anvisa responsável pelo registro do produto, não foram identificadas alterações recentes que justifiquem tal solicitação.

18. Para os demais (registros nº 10364120001, 10364120002, 10364120031), concluo não ser razoável a concessão de esgotamento de estoque dos lotes dos produtos que foram fabricados previamente à publicação das alterações dos respectivos registros.

VOTO

Diante do exposto, manifesto-me de forma CONTRÁRIA à concessão da excepcionalidade para esgotamento de estoque dos produtos denominados "bolsas para coleta de sangue", de diferentes modelos, registrados com os números 10364120001, 10364120002, 10364120031.

Adicionalmente, destaco que não cabe manifestação desta Anvisa no que tange ao produto de registro nº [10364120033](#), para o qual, segundo informado pela Gerência de Tecnologia de Materiais de Uso em Saúde (Gemat/GGTPS), não foram identificadas alterações recentes, publicadas por meio das Resoluções - RE nº 251, de 27 de janeiro de 2022, RE nº 4825 de 29 de dezembro de 2021, ou RE nº 181, de 20 de janeiro de 2022.

Encaminho a decisão final à soberania da Diretoria Colegiada da Anvisa, por meio do **Circuito Deliberativo**.

Anexo: Solicitação de Esgotamento de Estoque (SEI nº 1913148).

Rômison Rodrigues Mota
Diretor
Quarta Diretoria da Anvisa



Documento assinado eletronicamente por **Romison Rodrigues Mota, Diretor**, em 11/10/2022, às 13:57, 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 **1946373** e o código CRC **BB8EE99D**.

Referência: Processo nº 25351.913954/2022-49

SEI nº 1946373