

VOTO Nº 319/2023/SEI/DIRE2/ANVISA

Processo nº 25351.937672/2023-18

Expediente nº 1301579/23-8

Analisa o pedido de excepcionalidade, referente à importação dos bulks, adjuvante e matéria-prima da vacina papilomavírus humano 6, 11, 16 e 18 (recombinante).

Área responsável: GGBIO e GGFIS

Relator: Meiruze de Sousa Freitas

1. Relatório

Trata-se do pedido de excepcionalidade protocolado pelo Instituto Butantan por meio do Ofício ARE nº 304/2023 (2672010), em que se solicita a concessão da excepcionalidade para importação dos concentrados (bulks) dos monovalentes de proteína L1 do HPV (tipos 6, 11, 16 e 18), adjuvante alumínio e matéria-prima histidina para formulação da do produto final em seu parque fabril.

O Instituto Butantan justifica que a importação de tais insumos se faz necessária para a etapa de internalização de produção da vacina, nas etapas de formulação e envase, como novo local de fabricação, conforme contrato de transferência de tecnologia estabelecido entre as empresas.

A vacina possui registro na Anvisa (1.2234.0046.001-4), faz parte de Parceria para o Desenvolvimento Produtivo (PDP) entre o Instituto Butantan e o laboratório privado Merck Sharp & Dohme (MSD), envolvendo projeto do Ministério da Saúde e fornecimento de 100% do produto para o Programa Nacional de Imunizações (PNI).

A transferência de tecnologia foi dividida em 4 fases, sendo: 1-distribuição; 2-embalagem secundária; 3-formulação e envase; e 4-fabricação de monovalentes e diluente de alumínio. As fases 1 e 2 foram concluídas e o projeto encontra-se atualmente na fase 3, em que está sendo transferido o processo de formulação e envase da vacina HPV.

Assim sendo, o Instituto Butantan requer a excepcionalidade para importar os supracitados bulks de monovalentes e diluentes/adjuvantes da vacina HPV e liberar os testes de controle de qualidade de forma documental no Instituto Butantan, por meio do certificado de análise gerado pela empresa fabricante MSD.

Esse é o relatório.

2. **Análise**

A vacina contra o HPV em questão encontra-se regularmente registrada na Anvisa (1.2234.0046.001-4), fazendo parte de Parceria para o Desenvolvimento Produtivo (PDP) entre o Instituto Butantan e o laboratório privado Merck Sharp & Dohme (MSD), envolvendo projeto do Ministério da Saúde e fornecimento de 100% do produto para o Programa Nacional de Imunizações (PNI).

O plano de transferência de tecnologia foi dividido em 4 etapas, sendo: 1-distribuição; 2-embalagem secundária; 3-formulação e envase; e 4-fabricação de monovalentes e diluente de alumínio. As etapas 1 e 2 já foram concluídas e o projeto encontra-se atualmente na fase 3, em que está sendo transferido o processo de formulação e envase da vacina HPV para o local de fabricação no Brasil.

Para a formulação da vacina, são utilizadas as matérias-primas: bulks de monovalentes tipo 6, 11, 16 e 18 e diluente de alumínio, fabricados e fornecidos pela MSD, e histidina (HPV UF Buffer), customizada para a MSD, fabricada pela Hyclone e fornecida pela Cytiva. A empresa MSD encontra-se qualificada pelo Instituto Butantan como fabricante e fornecedora dos bulks de monovalentes e do diluente de alumínio, bem como possui certificação vigente de boas práticas de fabricação pela Anvisa para os sites fabricantes dos bulks de monovalentes (Merck Sharp & Dohme LLC. - West Point, Pennsylvania, EUA - Validade: 06/02/2025) e de diluente de alumínio (Elkton - Validade: 10/04/2025). Além disso, o Instituto

Butantan possui acordo de qualidade firmado com o parceiro MSD.

A estimativa para a conclusão de todas as transferências e validações analíticas aplicáveis à liberação dos bulks de monovalentes tipos 6, 11, 16 e 18, e de diluente de alumínio, é de que serão necessários aproximadamente dois anos.

O pleito foi embasado no art. 9º da RDC 669/22, que dispõe sobre os requisitos mínimos para garantir a qualidade dos produtos biológicos importados, conforme segue:

Art. 9º A empresa importadora detentora do registro que importa matéria-prima - princípio(s) ativo(s) e/ou produtos biológicos a granel - para fabricar, em território nacional, lotes de produto biológico terminado, deve possuir laboratório de controle de qualidade próprio que execute todos os ensaios de controle de qualidade, de acordo com as especificações estabelecidas no registro.

§ 1º A empresa de que trata o caput deste artigo, para fabricar em território nacional lotes de produto biológico terminado, deve cumprir todos os requisitos estabelecidos nas legislações sanitárias vigentes para empresa fabricante.

§ 2º A empresa de que trata o caput deste artigo pode contratar empresa devidamente qualificada, autorizada e certificada pela Anvisa, para a realização de testes de controle de qualidade.

§ 3º A terceirização de controle de qualidade de lotes de produto biológico terminado que trata o § 2º deste artigo somente é permitida se atendidos os requisitos estabelecidos na Resolução de Diretoria Colegiada - RDC nº 234, de 20 de junho de 2018, ou outra que vier a lhe suceder.

§ 4º A empresa de que trata o caput deste artigo deve ter uma unidade de garantia da qualidade, em conformidade com as Boas Práticas de Fabricação de medicamentos, que seja capaz de:

I - avaliar tecnicamente toda a documentação pertinente aos lotes de princípio(s) ativo(s) que formam parte do lote de produto biológico em sua embalagem primária e/ou lote

de produto biológico terminado;

II - avaliar tecnicamente os procedimentos de fabricação e de controle de qualidade realizados na empresa;

III - avaliar tecnicamente os registros de temperatura que comprovem que os lotes importados foram mantidos dentro das condições preconizadas no registro do produto, de modo a garantir a qualidade, eficácia e segurança; e

IV - emitir o certificado de liberação do lote de produto biológico terminado sob a responsabilidade do farmacêutico responsável.

Em suma, o Instituto Butantan informa que pretende importar, conforme alinhamento firmado junto à empresa parceira privada MSD, os monovalentes, diluente/adjuvante (alumínio) e matéria-prima Histidina da vacina HPV para fins de internalização produtiva no Instituto, conforme cronograma da Transferência de Tecnologia estabelecido entre as empresas. Entretanto, a realização de análise de controle qualidade feita pelo IB poderia comprometer a condição estéril de tais matérias-primas, dada a sua condição de importação.

Assim, tal pedido se faz necessário para que se possa realizar os estudos das validações analíticas e liberação de produtos até que todos os métodos analíticos sejam transferidos pela MSD e validados pelo Instituto Butantan, na próxima fase da transferência de tecnologia que envolverá a inclusão de local de fabricação dos Insumos Farmacêuticos Ativos Biológicos.

Nas condições apresentadas acima, o Instituto Butantan alega a impossibilidade de cumprir integralmente com o Art. 9º da RDC no 669/2022 quanto à execução dos testes de controle de qualidade em seu laboratório, requerendo a autorização excepcional para aprovação dos testes de controle de qualidade de forma documental, por meio dos certificados de análise gerados pela empresa fabricante MSD.

A Gerência-Geral de Inspeção e Fiscalização Sanitária (GGFIS) se manifestou nesse pleito por meio da Nota Técnica nº 71/2023/SEI/COINS/GIMED/GGFIS/DIRE4/ANVISA (2673958), que, em apertada síntese concluiu que:

"(...) Considerando as competências regimentais, esta Coordenação de Inspeção e Fiscalização de Produtos Biológicos e Insumos

Farmacêuticos - Coins/Gimed/GGFIS confirma que os fabricante mencionados possuem certificação vigente de boas práticas de fabricação para os sites fabricantes dos bulks de monovalentes (Merck Sharp & Dohme LLC. - West Point, Pensylvania, EUA - RE n. 388, de 06/02/2023 - Validade: 06/02/2025 - Produtos estéreis Granel: Suspensões Parenterais de Pequeno Volume com Preparação Asséptica) e de diluente de alumínio (Merck Sharp & Dohme LLC - Elkton, Virgínia, EUA - RE n. 1218, de 10/04/2023 - Validade: 10/04/2025 - Insumos farmacêuticos ativos biológicos: partícula semelhante a vírus de proteína L1 do HPV dos tipos 6, 11, 16 e 18).

Considerando ainda que excepcionalidade semelhantes envolvendo a RDC nº 669/2022 foram aprovadas pela Diretoria Colegiada, esta Coordenação entende que não há acréscimo significativo no impacto e no risco supostamente envolvido ao produto biológico final, considerando que trata-se de medida temporária, que a vacina possui registro e que sua qualidade deve estar sendo acompanhada pelo IB com o devido rigor sanitário durante o processo de transferência de tecnologia, envolvendo validações analíticas, de processo, de transporte e de produção.

Além da análise de risco realizada pelo detentor, bem como o fato de as análises de controle de qualidade serem realizadas pelos fornecedores das matérias-primas no exterior, deve também ser considerado que o produto final passará pela realização dos ensaios de controle de qualidade completos no Instituto Butantan, fatores que contribuem para a correto gerenciamento da qualidade dos produtos a serem entregues ao Ministério da Saúde e ao PNI.

Considerando o exposto, não haveria óbice em aceitar a proposta apresentada pelo Instituto Butantan, destacando que o detentor do registro permanece sendo inteiramente responsável pela qualidade e identidade do produto que disponibiliza ao mercado."

A Gerência de Produtos Biológicos também se

manifestou nesse pleito por meio do Despacho nº 338/2023/GPBIO/GGBIO/DIRE2/ANVISA (2688563), em que pontuou:

"(...) A VACINA PAPILOMAVIRUS HUMANO 6, 11, 16 E 18 (RECOMBINANTE) foi registrada pelo Instituto Butantan em 09/03/2015. Até o presente momento, o Instituto Butantan consta no dossiê da vacina como fabricante da embalagem secundária, sendo as demais etapas realizadas pela empresa Merck em plantas na Holanda e EUA. Desta forma, faz-se necessário que o referido Instituto importe os bulks monovalentes da vacina, assim como o diluente/adjuvante (alumínio) com o objetivo de incorporar a etapa de formulação e envase ao seu processo produtivo, dando prosseguimento à transferência de tecnologia da empresa Merck.

Assim, respondendo ao questionamento da Segunda Diretoria sobre o enquadramento da situação como excepcionalidade, uma vez que se trata de uma PDP, a GPBIO entende que há duas situações que ensejam o tratamento excepcional neste caso. A primeira delas é que o Instituto Butantan estaria apenas apto a importar o produto na embalagem primária, uma vez que está autorizado a realizar unicamente a etapa de embalagem secundária do produto no território nacional. Assim, como a empresa deseja estabelecer o processo de formulação e envase e precisa importar os bulks monovalentes para tal, entendemos que esta situação está em desacordo com o registro do produto e precisa ser avaliada via excepcionalidade. A segunda está relacionada à solicitação de liberação de forma documental dos bulks monovalentes, fato que julgamos ser de responsabilidade da GGFIS avaliar por estar em desacordo com o disposto na RDC 669/2022.

Por fim, desde que o Instituto Butantan tenha condições de realizar o controle de qualidade dos lotes de produto terminado fabricados com o bulk e o adjuvante importados e consiga utilizar essas informações nas conclusões sobre a validação das etapas de formulação e envase do produto pelo

Instituto, a GPBIO não se opõe à proposta da empresa, salvo considerações adicionais da GGFIS. Importante ressaltar que a empresa informa que já internalizou os oito métodos utilizados no controle de qualidade do produto terminado, restando pendente apenas a sua validação (página 3 da Análise de risco apresentada no documento 2672010)."

Desta forma, considerando se tratar de um produto registrado, em que a importação requerida está divergente da condição atualmente registrada do produto, entende-se enquadrar como uma excepcionalidade a ser deliberada pela Diretoria Colegiada.

Considero que a aprovação do pleito em tela se faz necessária para que o Instituto Butantan possa dar andamento as etapas seguintes da transferência de tecnologia da vacina.

Destaco que o Instituto Butantan deve realizar o controle de qualidade dos lotes de produto terminado fabricados com o bulk e o adjuvante importados, e, ainda utilize essas informações para as conclusões sobre a validação das etapas de formulação e envase do produto pelo Instituto.

3. **Voto**

Pelo exposto voto pela **APROVAÇÃO** da excepcionalidade para importação dos bulks de monovalentes de proteína L1 do HPV (tipos 6, 11, 16 e 18), do adjuvante alumínio e da matéria-prima histidina, utilizados para formular o produto biológico final em seu parque fabril no Brasil, liberando os testes de controle de qualidade dos insumos de forma documental pelos Certificados de Análise do fabricante, desde seja realizado o controle de qualidade completo dos lotes de produto terminado fabricados com os bulks e o adjuvante importados.

Este é o meu voto que submeto à deliberação pela Diretoria Colegiada por meio de Circuito Deliberativo.



Documento assinado eletronicamente por **Meiruze Sousa Freitas, Diretora**, em 22/11/2023, às 17:29, 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 **2690226** e o código CRC **0840138F**.

Referência: Processo nº
25351.937672/2023-18

SEI nº 2690226