

VOTO Nº 283/2023/SEI/DIRE4/ANVISA

Processo nº 25351.940344/2023-07
Expediente nº 1450580/23-8

Analisa a solicitação, em caráter excepcional, para a importação de frascos não rotulados da Vacina Meningocócica ACWY conjugada, mantendo a isenção da realização dos ensaios de controle de qualidade completos em território nacional.

Requerente: Fundação Ezequiel Dias (Funed).

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

Relator: Rômison Rodrigues Mota

1. Relatório

Trata-se de avaliação da solicitação, em caráter excepcional, apresentada pela Fundação Ezequiel Dias (Funed), para a importação de frascos não rotulados da Vacina Meningocócica ACWY conjugada (SEI 2709204), mantendo a isenção da realização dos ensaios de controle de qualidade completos em território nacional.

Conforme informações prestadas pela requerente, a Funed, a empresa GlaxoSmithKline Biologicals S.A. (GSK BIO) e a Fundação Oswaldo Cruz (FIOCRUZ) - Unidade Biomanguinhos celebraram, em 30 de dezembro de 2022, uma parceria para o fornecimento de tecnologia e produtos referente à Vacina Meningocócica ACWY conjugada. Trata-se de uma Transferência de Tecnologia, com fornecimento de materiais da GSK BIO (detentora da tecnologia) para a FUNED e FIOCRUZ (sites

receptores), cujo objetivo é o fornecimento do produto exclusivamente para o Sistema Único de Saúde (SUS).

A excepcionalidade se justifica pelo não cumprimento do inciso IV, art. 6º da Resolução de Diretoria Colegiada - RDC nº 669/2022, que dispõe sobre os requisitos mínimos para garantir a qualidade dos produtos biológicos importados:

Art. 6º A empresa importadora detentora do registro fica isenta da realização dos ensaios de controle de qualidade completos de que trata o art. 5º desta Resolução, desde que atendidos, de forma integral e cumulativa, os seguintes condicionantes:

(...)

IV - a empresa importadora ter importado somente embalagens primárias, contendo o produto biológico, **com identificação em cada recipiente** - número ou código alfanumérico - que identifique o lote de produção; (grifo nosso)

A empresa apresenta informações detalhadas sobre o pleito no documento SEI 2709205.

A Funed assevera que realizará o teste de identidade nos frascos não rotulados, e que a transferência dos demais métodos analíticos ocorrerá apenas após a conclusão da etapa de importação de frascos não rotulados. Informa que todas as empresas envolvidas na cadeia produtiva encontram-se certificadas em BPF pela Anvisa.

Salienta, ainda, que esse mesmo pleito de excepcionalidade foi interposto por Biomanguinhos, tendo obtido parecer favorável, conforme deliberação emitida em reunião realizada por meio do Circuito Deliberativo - CD 855/2023, de 24 de agosto de 2023, nos termos do Voto do Diretor Relator Rômison Rodrigues Mota, Processo 25351.915351/2023-62, Expediente 0879512/23-7.

2. **Análise**

A fim de subsidiar a análise do pleito, a Gerência-Geral de Inspeção e Fiscalização Sanitária (GGFIS) se manifestou por meio da Nota Técnica nº 73/2023/SEI/COINS/GIMED/GGFIS/DIRE4/ANVISA (SEI 2710116).

Resumidamente, a GGFIS confirmou que os fabricante mencionados possuem certificação vigente de boas práticas de fabricação para os sites fabricantes envolvidos.

Considerou ainda o fato de que excepcionalidades semelhantes já foram aprovadas pela Diretoria Colegiada da Anvisa, que não há acréscimo significativo no impacto e no risco supostamente envolvido ao produto biológico final, considerando que se trata de medida temporária, que a vacina possui registro e que sua qualidade deve estar sendo acompanhada pela Funed, com o devido rigor sanitário, durante o processo de transferência de tecnologia, envolvendo validações analíticas, de processo, de transporte e de produção.

Por fim, a GGFIS entende não haver óbice em aceitar a proposta apresentada pela Funed, destacando que o detentor do registro permanece sendo inteiramente responsável pela qualidade e identidade do produto que disponibiliza ao mercado.

Passo, então, a fazer algumas considerações sobre o pleito.

A empresa apresentou os procedimentos implementados para minimizar o risco de mistura de produtos nas etapas relacionadas a produção, transporte e recebimento dos frascos não rotulados. Para descrever os controles de BPF aplicados desde o envase até o transporte do produto para o Brasil, a GSK elaborou o relatório SEI 2709216. Por sua vez, a Funed apresentou as medidas de mitigação a serem realizadas em território nacional no documento SEI 2709205, assim como uma análise de risco, disposta no documento SEI 2709205.

A empresa informa que, independentemente do uso do certificado de liberação do parceiro (GSK) para liberação de cada lote, serão realizados pela Funed **os testes de identidade da vacina**, com objetivo de confirmar a identidade do produto não rotulado recebido, sendo esses testes de identidade um pré-requisito para a realização das etapas de rotulagem e embalagem do referido produto.

Para mitigar o risco de mistura de produto/lote por violação da carga, a empresa informa que todos os *pallets* que contém o produto Vacina meningocócica ACWY (conjugada) são acondicionados e identificados por etiquetas, havendo um sistema contra violação. Uma fita inviolável é colocada e, quando retirada, deixa uma cor vermelha na caixa de papelão, sendo possível identificar a violação.

Se houver algum indício de violação no *pallet*, a empresa fará a segregação e iniciará um processo de investigação. Caso não haja indício de violação, os *pallets* serão

conferidos (etiqueta de identificação) e as caixas poliondas individualmente identificadas serão enviadas para a produção.

Destaca-se, ainda, que a linha de embalagem secundária da Funed está certificada em Boas Práticas de Fabricação (BPF) pela Anvisa, cumprindo com a RDC nº 658, de 30 de março de 2022, que dispõe sobre as diretrizes gerais de boas práticas de fabricação de medicamentos. Essa Resolução estabelece que o detentor de uma autorização para fabricação de medicamentos **deve possuir um Sistema da Qualidade Farmacêutica** abrangente e corretamente implementado, incorporando as Boas Práticas de Fabricação e Gerenciamento dos Riscos de Qualidade:

Art. 4º O detentor de uma autorização para fabricação deve fabricar medicamentos, de forma a garantir que correspondam à finalidade pretendida, satisfaçam os requisitos do registro ou da autorização para uso em ensaio clínico, conforme apropriado, de forma a não colocar os pacientes em risco devido à segurança, qualidade ou eficácia inadequadas.

...

§ 2º Para alcançar este objetivo de qualidade de forma confiável, deve haver um Sistema da Qualidade Farmacêutica abrangente e corretamente implementado, incorporando as Boas Práticas de Fabricação e Gerenciamento dos Riscos de Qualidade.

Vale destacar também o disposto no art. 5º da referida RDC:

Art. 5º O Gerenciamento da Qualidade é um conceito abrangente, que cobre todas as questões que determinam, isolada ou conjuntamente, a qualidade de um produto.

§ 1º O Gerenciamento da Qualidade corresponde à soma dos arranjos organizados com o objetivo de garantir que os medicamentos tenham a qualidade exigida para o uso pretendido.

§ 2º O Gerenciamento da Qualidade incorpora as Boas Práticas de Fabricação.

Ainda, o sistema da qualidade farmacêutica deve garantir, conforme estabelecido no art. 8º:

IX - os resultados do monitoramento de produtos e processos sejam levados em consideração na liberação do lote, na investigação de desvios e com o objetivo de tomar ações preventivas para evitar desvios potenciais que possam ocorrer no futuro;

...

XIV - um nível apropriado de análise da causa raiz seja aplicado durante a investigação de desvios, suspeitas de defeitos no produto e outros problemas;

XV - os medicamentos não sejam comercializados ou distribuídos antes da Pessoa Delegada pelo Sistema de Gestão da Qualidade Farmacêutica ter certificado que cada lote do produto foi produzido e controlado de acordo com os requerimentos de registro e quaisquer outras normas relevantes à produção, ao controle e à liberação de medicamentos;

XVI - **existam mecanismos para garantir que os medicamentos sejam armazenados, distribuídos e posteriormente manuseados de modo que a qualidade seja mantida ao longo do seu período de vida útil;** (grifo nosso)

Por sua vez, o § 2º, art. 12 da RDC nº 658/2022 estabelece que:

Art. 12. Boas Práticas de Fabricação (BPF) é a parte do Gerenciamento da Qualidade que assegura que os produtos são consistentemente produzidos e controlados, de acordo com os padrões de qualidade apropriados para o uso pretendido e requerido pelo registro sanitário, autorização para uso em ensaio clínico ou especificações do produto.

...

§ 2º Os requisitos básicos das BPF são:

...

VII - quaisquer desvios significativos devem ser integralmente registrados e investigados com o objetivo de determinar a causa raiz e implementar as ações corretivas e preventivas apropriadas;

VIII - registros de fabricação, incluindo a distribuição, que permitam o rastreamento do histórico completo de um lote devem ser mantidos de forma compreensível e acessível;

IX - **a distribuição dos produtos deve minimizar qualquer risco a sua qualidade e levar em consideração as boas práticas de distribuição;** (grifo nosso)

Portanto, cabe à **empresa detentora do registro** zelar pela qualidade do produto, garantindo a manutenção do seu perfil de qualidade, eficácia e segurança, até que o produto seja distribuído para uso da população. Nessa seara, **a empresa é responsável** por garantir a identidade do produto, investigar

qualquer desvio que ocorra ao longo da distribuição e decidir pela liberação para uso do lote.

Sendo a Funed certificada pela Anvisa, infere-se que essa empresa possui um Sistema de Qualidade Farmacêutica e de Gerenciamento da Qualidade implementado e apropriado, sendo capaz de executar as funções destacadas acima.

Adicionalmente, **a simples negativa ao pleito de excepcionalidade não seria suficiente para mitigar a preocupação quanto a garantia da identidade do produto.** Isso, porque, nessa hipótese, a empresa ficaria obrigada a realizar os testes completos de controle de qualidade em território nacional, e não apenas o teste de identidade. No entanto, a realização dos testes adicionais continuaria tendo caráter amostral, não garantindo a identidade de todos os recipientes dos lotes. Repisa-se que esses testes não estão diretamente vinculados à identidade do produto.

A exigência da realização de testes completos de controle qualidade, quando não atendidos os dispositivos estabelecidos no art. 6º da RDC nº 669/2022, justifica-se para avaliar a adequabilidade dos atributos críticos de qualidade de um produto biológico, após o transporte internacional, considerando ser a temperatura o principal fator ambiental capaz de afetar a qualidade de um produto termolábil. Para a situação em tela, serão utilizados sistemas de transporte qualificados e haverá monitoramento contínuo da temperatura. Ou seja, mantendo-se a temperatura de conservação ao longo do transporte, infere-se que o perfil de qualidade do produto permanecerá sem maiores alterações após a nacionalização da carga.

Em outras palavras, exigir a repetição dos testes de controle de qualidade em território nacional não tem o condão de garantir a rastreabilidade e identidade de todas as unidades dos lotes do produto importado sem rótulo. O objetivo principal é avaliar se as condições observadas durante o transporte internacional foram capazes de impactar a qualidade do produto.

Adicionalmente, no relatório de avaliação de riscos de Bio-Manguinhos (RAR0433_000MAN) apresentado pela Funed (SEI 2709217) há a informação de que a concessão da referida excepcionalidade permitirá a aceleração do processo de incorporação de tecnologia do referido produto para o laboratório público.

Por fim, considerando: a) os procedimentos adotados para manutenção da integridade e qualidade do produto; b) os procedimentos implementados para minimizar o risco de mistura de produtos; c) ser a empresa detentora do registro responsável pela manutenção da qualidade, eficácia e segurança do medicamento; d) ser a empresa detentora do registro responsável pela investigação de desvios e decisão sobre a liberação de lotes ao mercado; e) que a Funed encontra-se certificada em BPF pela Anvisa; e f) o interesse público; é o meu entendimento que os benefícios superam os riscos para a aprovação da excepcionalidade ora em análise.

Destaco, finalmente, que casos semelhantes (importação de *naked vials*, em desacordo com o inciso IV, art. 6º, da RDC nº 669/2022) foram anteriormente aprovados pela Diretoria Colegiada da Anvisa, como aqueles instruídos nos processos SEI 25351.929232/2022-14, 25351.902873/2020-51, 25351.902874/2020-04, 25351.923333/2021-92 e 25351.915351/2023-62, nos termos dos **Votos nº 261/2022/SEI/DIRE2/ANVISA, nº 23/2021/SEI/DIRE2/ANVISA, nº 33/2021/SEI/DIRE2/ANVISA, nº 153/2021/SEI/DIRE2/ANVISA e nº 170/2023/SEI/DIRE4/ANVISA**, respectivamente.

3. **Voto**

Diante do exposto, manifesto-me de forma **FAVORÁVEL** ao pedido de excepcionalidade apresentado pela Fundação Ezequiel Dias (Funed) para a importação de frascos não rotulados da Vacina meningocócica ACWY (conjugada), mantendo a isenção da realização dos ensaios de controle de qualidade completos em território nacional, prevista na Resolução de Diretoria Colegiada - RDC nº 669/2022.

Este é o entendimento que submeto à apreciação da Diretoria Colegiada da Anvisa, por meio do Circuito Deliberativo.

Rômison Rodrigues Mota
Diretor
Quarta Diretoria da Anvisa



Documento assinado eletronicamente por **Romison Rodrigues Mota, Diretor**, em 28/12/2023, às 18:09, 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 **2735593** e o código CRC **5631DD0C**.

Referência: Processo nº
25351.940344/2023-07

SEI nº 2735593