

## VOTO Nº 83/2023/SEI/DIRE2/ANVISA

Processo nº 25351.904397/2023-56

Expediente nº 0256186/23-5

Analisa cronograma de Inspeções Internacionais da GSTCO/GGBIO referente aos meses de abril, maio e junho de 2023.

Área responsável: GSTCO/GGBIO

Relator: Meiruze Sousa Freitas

### 1. Relatório

Trata-se de aprovação de cronograma de inspeção internacional (SEI 2251104) com vistas a Certificação de Boas Práticas de Fabricação (CBPF) de Produto de Terapia Gênica.

A empresa **Jansen-Cilag Farmacêutica Ltda.** e a empresa **Novartis Biocências S.A.** peticionaram seus respectivos expedientes, com vistas a concessão do Certificado de Boas Práticas de Fabricação (CBPF) do Produto de Terapia Gênica, em conformidade com o preconizado na Resolução-RDC nº 505, de 27 de maio de 2021

### 2. Análise

A área técnica responsável, Gerência de Sangue, Tecidos, Células e Órgãos - GSTCO, analisou os expedientes protocolados referentes aos pedidos de Certificado de Boas Práticas de Fabricação (CBPF) para as plantas fabris das empresas, esta análise baseada por avaliação de risco apontou a necessidade da realização de inspeções nas respectivas plantas e na qual destaca-se algumas considerações constantes dos Pareceres técnicos relacionado a cada expediente peticionado:

#### **Novartis Biocências S.A.**

- Expediente 1605892/21-1 - Kymriah (tisagenlecleucel): todas as etapas de produção e controle de qualidade do produto (células CAR-T) são realizadas na planta da Novartis Pharmaceuticals Corporation, localizada em 220 East Hanover Avenue Morris Plains, Nova Jersey, Estados Unidos da América (EUA). O Órgão Regulador dos EUA (*Food and Drug Administration - USFDA*) não emite CBPF, sendo apresentado apenas um perfil extraído do website do FDA que informa que a empresa foi inspecionada em 21/08/2019 e consta 4 não conformidades frente ao marco regulatório estadunidense (21 CFR 211). A documentação apresentada referente a última inspeção realizada por uma Autoridade Reguladora nesta planta foi no período de 26 a 30 de agosto de 2020 realizada de forma remota pela Comunidade Europeia, devido a pandemia de COVID-19. Foram detectadas duas não conformidades maiores e três não

conformidades classificadas como “outras deficiências. O CBPF foi emitido após a abertura de CAPA propostos pela empresa e apresentados em 22/01/2021. Para concessão do registro do produto no Brasil (2022) a empresa foi certificada pela Anvisa sem a realização de inspeção no local de fabricação, utilizando os documentos presentes no expediente 1605892/21-1, atendendo o Parecer Técnico emitido pela área em 09/12/2021.

- Expediente 4798538/21-3 - Kymriah (tisagenlecleucel): todas as etapas de produção e controle de qualidade do componente ativo biológico tisagenlecleucel (Kymriah) - vetor lentiviral (vetor de HIV-1 de CTL019 (murino)) são realizadas na planta da Oxford Biomedica Limited, localizada em County Trading Estate Watlington Road, Oxford, Reino Unido. O Certificado de Boas Práticas de Fabricação (CBPF) apresentado refere-se a última inspeção realizada pelo MHRA (autoridade sanitária local) em 08/06/2021. Segundo a Novartis Biociências S.A., o Relatório de Inspeção não se encontrava disponível até o momento do peticionamento. Diante disso, foi apresentado o Relatório de Inspeção do *Food and Drug Administration* (USFDA) referente a inspeção ocorrida no período de 11 a 20 de fevereiro de 2019, onde constam duas não conformidades. A empresa foi certificada pela Anvisa sem a realização de inspeção (Resolução - RE nº 561, de 18 de fevereiro de 2022), apenas com apresentação dos documentos presentes no expediente 4798538/21-3, atendendo o Parecer Técnico emitido pela área em 10/12/2021.
- Expediente 4799010/21-2 - Kymriah (tisagenlecleucel): todas as etapas de produção e controle de qualidade do produto (células CAR-T) são realizadas na planta da Oxford Biomedica (UK) Limited, localizada em UNIT 5 - Oxford Industrial Park Mead Road, Yarnton, Kidlington, Reino Unido. O Certificado de Boas Práticas de Fabricação (CBPF) apresentado refere-se a última inspeção realizada pelo MHRA (autoridade sanitária local) no período de 07 a 10 de junho de 2021. Segundo a Novartis Biociências S.A., o Relatório de Inspeção não se encontrava disponível até o momento do peticionamento. Diante disso, foi apresentado o Relatório de Inspeção do *Food and Drug Administration* (USFDA) referente a inspeção ocorrida no período de 21 a 26 de fevereiro de 2019. A empresa foi certificada pela Anvisa sem a realização de inspeção (Resolução - RE nº 561, de 18 de fevereiro de 2022), apenas com apresentação dos documentos presentes no expediente 4799010/21-2, atendendo o Parecer Técnico emitido pela área em 14/12/2021.
- Expediente 0076959/23-6 – Kymriah (tisagenlecleucel): de acordo informações da empresa Novartis Biociências S.A. a GSTCO em 07 de fevereiro de 2023, a petição de concessão de CBPF desta planta justifica-se devido a necessidade de ampliar o fornecimento para o Brasil do produto Kymriah (tisagenlecleucel), atualmente fabricado nos Estados Unidos da América e Inglaterra. Assim, será submetida no início do segundo trimestre deste ano, uma petição de pós-registro para a inclusão deste novo local de fabricação. Segundo a empresa, a inclusão deste novo local de fabricação tem sido considerada essencial neste momento para garantir o suprimento de Kymriah para os países, em especial o Brasil, devido a tendência de aumento de demanda no país. Todas as etapas de produção, parte do controle de qualidade e estudo de estabilidade são realizadas na planta da NOVARTIS Pharma Stein AG, Cell and Gene Therapy, localizada em Schaffhauserstrasse - CH-4332 Stein - Suíça. O Certificado de Boas Práticas de Fabricação (CBPF) apresentado refere-se a última inspeção realizada pela Swissmedic (autoridade sanitária local) em 26 de novembro de 2021. Entretanto, o Relatório de Inspeção que subsidiou a concessão do CBPF menciona oito não conformidades, não sendo possível identificá-las em relação à gravidade (Crítica, Maior

e Outras). A empresa possui CBPFs emitidos pela Anvisa (Resolução - RE n° 4.146, de 08/11/2021), mas não para a unidade operacional que contempla a linha objeto da petição.

- *Expediente 0346416/22-1 – Luxturna (voretigeno neparvoveque)*: todas as etapas de produção, estudo estabilidade e parte do Controle de Qualidade são realizadas na Spark Therapeutics Inc., localizada na 3737 Market St., Suite 1300, Philadelphia, Pennsylvania – Estados Unidos da América (EUA). Não foi apresentado CBPF emitido por nenhuma Autoridade Sanitária. Os EUA, país onde a empresa Spark Therapeutics Inc. encontra-se instalada, não emite, desde janeiro de 2006, certificações sobre conformidade com as boas práticas de fabricação vigentes (CGMP) de estabelecimentos de fabricação de medicamentos relacionados à exportação comercial. Assim, foi apresentado a consulta das informações do registro do estabelecimento, extraída do website do *Food and Drug Administration* (USFDA), demonstrando que o referido local de fabricação é devidamente registrado pelo FDA. Em contrapartida, foi apresentado um Relatório de Inspeção do EMA, referente a inspeção ocorrida no período de 16 a 20 de abril de 2018, onde consta uma não conformidade maior e 10 não conformidades classificadas como “Outras”. A empresa nunca foi inspecionada pela Anvisa e a renovação do CBPF foi concedida apenas com apresentação dos documentos presentes no expediente 0346416/22-1 (Resolução – RE n° 2.576, de 08 de agosto de 2022), atendendo o Parecer Técnico emitido pela área em 01/07/2022.

#### **Jansen-Cilag Farmacêutica Ltda.**

- *Expediente 1622881/21-4 - Carvykti (ciltacabtageno autoleucel)*: As etapas de produção (formulação, embalagem primária e embalagem secundária), controle de qualidade e estabilidade do produto acabado são realizadas na planta da Janssen Pharmaceuticals Inc., localizada em 1000 US Highway 202 South Raritan, NJ 08869, EUA. 4. A planta possui Certificado de Boas Práticas de Fabricação de Produto de Terapia Gênica de indústria internacional emitido pela Anvisa (Resolução - RE n° 986, de 30 de março de 2022), porém nunca foi inspecionada por esta Agência. A última inspeção realizada por uma Autoridade Reguladora nesta planta foi novembro de 2021, conduzida pela HPRA (Autoridade Sanitária da Irlanda) e foram encontradas 1 não conformidades “Maior” e 6 não conformidades classificadas como “Outras Deficiências”. O Certificado de Boas Práticas de Fabricação apresentado na petição, é datado de 31 de janeiro de 2021, emitido pela HPRA.

Dessa forma, a GSTCO diante da complexidade dos processos produtivos, do ineditismo dos produtos se posicionou, por meio do DESPACHO N° 34/2023/SEI/GSTCO/GGBIO/DIRE2/ANVISA, pela necessidade das inspeções nas plantas fabris especificadas no Cronograma de inspeção (2251104). Destaca-se ainda, que as equipes de inspetores foram escaladas de acordo com a necessidade e complexidade das inspeções.

Aqui se abre um parêntesis para pontuar que o processo de inspeção e certificação de BPF de plantas fabris de produtos de terapia avançada está sendo implantado e realizado na GSTCO, seguindo as mesmas diretrizes da área de inspeção e fiscalização da ANVISA e em conformidade a padronização PIC/s.

### **3. Voto**

Diante do exposto, Voto pela Aprovação do cronograma de inspeção constante neste processo nas plantas fabris das empresas empresa Jansen-Cilag Farmacêutica Ltda. e a empresa Novartis Biocências S.A., conforme documento (SEI 2251104)

Ademais, manifesto-me de forma FAVORÁVEL ao ressarcimento aos inspetores designados para a missão, caso se faça necessária a realização de testes COVID-19, em trânsito ou no destino, para atendimento às exigências relacionadas a situação de pandemia pelo novo coronavírus.

Destaco ainda, que a inspeção internacional elencada será realizada em país com fronteira aberta para a entrada de brasileiros, sem exigência da realização de quarentena pelos servidores frente a pandemia da Covid-19.

Este é o voto que submeto a deliberação pela Diretoria Colegiada da Anvisa e solicito por fim, a inclusão em Circuito Deliberativo.



Documento assinado eletronicamente por **Meiruze Sousa Freitas, Diretora**, em 15/03/2023, às 15:53, 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](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 **2292889** e o código CRC **8200E5A4**.