

VOTO Nº 152/2023/SEI/DIRE4/ANVISA

Processo nº 25351.918718/2023-08

Expediente nº 0835165/23-0

Analisa a solicitação, em caráter excepcional, para a execução parcial dos testes de controle de qualidade em território nacional do produto Bio-Manguinhos Adalimumabe 40 mg/0,8 mL em seringa preenchida e frasco-ampola com 0,8 mL.

Requerente: Fundação Oswaldo Cruz - Instituto de tecnologia em Imunobiológicos (Bio-Manguinhos). CNPJ nº [33.781.055/0001-35](https://cnpj.gov.br/33.781.055/0001-35)

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 Oswaldo Cruz - Instituto de tecnologia em Imunobiológicos (Bio-Manguinhos), CNPJ nº [33.781.055/0001-35](https://cnpj.gov.br/33.781.055/0001-35), para a execução parcial dos testes de controle de qualidade em território nacional do produto "Bio-Manguinhos Adalimumabe" 40 mg/0,8 mL em seringa preenchida (PFS) e frasco-ampola (*vial*) com 0,8 mL (SEI 2421992).

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)

De acordo com a requerente, o medicamento é objeto de Parceria para o Desenvolvimento Produtivo (PDP), para capacitar a fabricação, no Brasil, do medicamento Adalimumabe biossimilar, por meio da transferência de tecnologia da Fresenius Kabi para Bio-Manguinhos/Fiocruz e Bionovis S.A., em um processo com duração de 10 anos, de 2022 a 2032.

A Bionovis será responsável pelas etapas de produção do IFA Biológico, produção do produto acabado - seringas preenchidas (da formulação à etapa de embalagem) e controle de qualidade (do IFA Biológico e produto acabado - ambas apresentações), e Bio-Manguinhos se encarregará da fabricação do produto acabado - frascos-ampolas (da formulação à etapa de embalagem).

No atual status da PDP, os frascos-ampolas (*vials*) são rotulados na empresa Merck Serono S.A. (Suíça) ou Fresenius Kabi Austria GmbH (Áustria) e as seringas preenchidas (PFS) são rotuladas na empresa Fresenius Kabi Austria GmbH (Áustria) e posteriormente enviados ao Brasil. Com a finalização da fase de rotulagem e embalagem, iniciada em agosto de 2022, os *vials* serão embalados em Bio-Manguinhos e as PFS na Bionovis.

Portanto, nesse momento, **a Fiocruz importará frascos-ampolas e seringas preenchidas não rotulados**, ou seja, sem identificação em cada recipiente, conforme preconiza o referido dispositivo da RDC nº 669/2022.

Não obstante o não atendimento ao condicionante IV, a empresa assegura que constarão os seguintes documentos para cada lote do medicamento:

- Certificado de Análise expedido pelo emissor responsável pela fabricação internacional do produto em sua embalagem primária, empresa Merck; e

- Certificado de Análise contemplando o teste de Identidade – Peptide Mapping de Adalimumabe – do produto terminado a ser conduzido pela Bionovis S.A. no Brasil.

Além disso:

- Os *vials* e PFS preenchidos serão acondicionados em caixas adequadas ao produto, e inseridas em caixas de transporte. Ambas as caixas são lacradas e identificadas, com todas as informações do produto, possibilitando o rastreamento por lote até a chegada ao Brasil, e também, na etapa de liberação para a etapa produtiva (rotulagem e acondicionamento secundário) em Bio-Manguinhos (Vials) e Bionovis (PFS);

- A temperatura será controlada e monitorada durante todo o transporte; e

- As empresas Bio-Manguinhos e Bionovis somente receberão da Fresenius Kabi, em seu parque fabril, respectivamente, *vials* e PFS preenchidos não rotulados do produto Adalimumabe 40 mg/0,8 mL.

O processo de embalagem secundária seguirá procedimentos para garantir a identificação do produto, segregação por lote e cuidados de manutenção e controle de temperatura no local de armazenamento. Esses procedimentos reduzirão significativamente a possibilidade de troca com outros produtos.

Assim, a empresa solicita autorização para a execução parcial dos testes de controle da qualidade para liberação do produto Bio-Manguinhos Adalimumabe 40 mg/0,8 mL em seringa preenchida e frasco-ampola com 0,8 mL, solução injetável, a serem recebidos em Bio-Manguinhos e na Bionovis para a etapa de rotulagem e embalagem. Esses testes determinarão a Identidade de Adalimumabe através do método *Peptide Mapping*.

A requerente assevera que a solicitação assegura a qualidade e segurança na liberação do produto acabado. Ao mesmo tempo, a replicação do teste de identidade tornará o processo de transferência de tecnologia mais ágil diante do complexo processo de internalização de tecnologia das PDP, contribuindo desta forma para a manutenção do cronograma vigente e evitando impactos na capacidade estrutural e produtiva existente atualmente na Bionovis e Bio-Manguinhos.

Sendo aceita a proposta, informa que o pós-registro

resultante terá enquadramento no item 41.b da Instrução Normativa - IN nº 65/2020, por não haver alterações na composição, processo de fabricação e especificação do produto terminado, bem como na embalagem primária e condições de armazenamento, caracterizando tal mudança como Menor, a ser formalizada por meio do peticionamento do código de assunto 11979.

2. **Análise**

A fim de subsidiar a análise do pleito, a Gerência-Geral de Produtos Biológicos, Radiofármacos, Sangue, Tecidos, Células, Órgãos e Produtos de Terapias Avançadas (GGBIO) se manifestou por meio da Nota Técnica nº 95/2023/SEI/GGBIO/DIRE2/ANVISA (SEI 2458033), enquanto a Gerência-Geral de Inspeção e Fiscalização Sanitária (GGFIS) emitiu a Nota Técnica nº 48/2023/SEI/COINS/GIMED/GGFIS/DIRE4/ANVISA (SEI 2448154).

Resumidamente, a GGBIO se manifestou apenas quanto a necessidade da realização da qualificação de transporte, estabelecida no inciso V, art. 6º da RDC nº 669/2022. Informou que a Fiocruz cumpre com o referido requisito, ou seja, a empresa possui cadeia de transporte validada.

Por sua vez, a GGFIS analisou o Relatório de avaliação de riscos Adalimumabe RAR-376/versão 00 de 01/06/2023, considerando que a requerente informa que a configuração da carga ocorrerá da seguinte forma: os *naked vials* (frascos ampola sem rótulo) serão acondicionados em caixas polionda rotuladas, que por sua vez serão acondicionadas em uma caixa-pallet de embarque de papelão, que é etiquetada para fins de identificação.

A análise de risco define que, caso sejam recebidas caixas de papelão violadas, será realizada investigação para decisão sobre o uso da carga. Tendo em vista que os frascos não são identificados um a um com código interno ou lote, e considerando que são realizadas verificações de carga pelas autoridades aduaneiras e sanitárias de todos os países pelos quais a carga transita, a GGFIS considerou frágil a abordagem apresentada para garantia da identidade do produto. Não obstante Bio-Manguinhos declarar que serão realizados testes de identidade em cada lote recebido, a amostragem pode não ser representativa, uma vez que um mesmo lote pode ser composto

de várias cargas, ou seja, várias caixas de embarque.

Dessa forma, a GGFIS entende que o relatório apresentado carece de maior detalhamento quanto às condições em que será previsto o descarte do produto em decorrência de violação da carga com comprometimento da identidade do produto.

Em que pesem estas deficiências, entende a GGFIS que **a negativa ao pleito**, ou seja, a necessidade de realização do controle de qualidade completo por parte de Bio-Manguinhos, em território nacional, ainda que amparada na legislação, **tampouco mitigaria os riscos identificados na análise**. Portanto, ressalta que existe a necessidade de adoção de ações voltadas à mitigação dos riscos de troca de produto e excursões de temperatura, independentemente da conclusão pela concessão ou não da autorização excepcional para isenção dos ensaios de controle de qualidade completos no país.

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

A empresa apresentou o Relatório de Avaliação de Riscos RAR-376, versão 00, de 01/06/2023 (SEI 2421993), com o objetivo de avaliar os riscos associados à recepção do produto "Bio-Manguinhos Adalimumabe" 50 mg/mL não rotulado (frasco-ampola e seringa preenchida) proveniente da mesma unidade de produção atualmente constante no dossiê de registro apresentado à Anvisa, no qual foram considerados os seguintes pontos: fabricação do produto não rotulado; logística para envio e recepção do produto não rotulado; controle da integridade do produto durante o envio e armazenamento; e liberação de qualidade do produto não rotulado a partir do certificado de análise do produto, emitido pela Fresenius Kabi, detentora da tecnologia, e a repetição do teste de mapeamento peptídico em território nacional.

De acordo com o referido documento, o produto será recebido em embalagem primária, sem rótulo, para amostragem dos respectivos lotes na Bionovis, onde será realizado o teste de Identidade (*Peptide mapping by RP-UPLC*), tido como específico para avaliação do atributo de qualidade do produto, visando a liberação do Adalimumabe 50 mg/mL (frasco-ampola e seringa preenchida) para o processamento (embalagem secundária).

A empresa entende que a execução deste teste analítico, somada ao certificado de liberação (CoA), emitido pela

Fresenius Kabi, **são suficientes para garantir a qualidade e eficácia do produto, assim como a segurança ao paciente.**

O método de mapeamento peptídico garante de forma qualitativa que o produto acabado contém o princípio ativo correto, neste caso o adalimumabe, em sua matriz. Por se tratar de um produto que não apresenta diferentes concentrações em sua apresentação, Bio-Manguinhos entendeu que não há a necessidade de execução de um método de teor para essa liberação.

A empresa ressalta que as transferências analíticas de produtos biológicos complexos, como o adalimumabe, envolvem técnicas avançadas que demandam treinamentos, muitas vezes presenciais, nos sites do parceiro transferidor, aquisições de padrões e reagentes importados, além da elaboração de um racional específico para as validações das metodologias. Portanto, de forma estratégica, o primeiro método proposto para internalização é o **mapeamento peptídico**, sendo o método considerado crítico e que se destaca por sua relevância em **garantir a identificação da substância ativa adalimumabe** no produto acabado.

Desta forma, o processo produtivo, logístico e de embalagem secundária foram avaliados detalhadamente com o objetivo de identificar os riscos vinculados à proposta de execução parcial, na Bionovis, do teste de controle de qualidade do produto acabado, apontando que **o processo de expedição e recebimento do produto em embalagem primária será totalmente mapeado, analisado e controlado** e seguirá todas as recomendações de qualidade para a finalidade proposta.

Bio-Manguinhos destaca que os frascos-ampola e seringas preenchidas serão acondicionados em caixas para transporte, **devidamente lacradas e identificadas, com todas as informações requisitadas pelas normas de BPF, possibilitando o rastreamento do produto por lote.** A empresa ainda afirma que a identificação em cada caixa possibilita a **total rastreabilidade do produto/lote durante toda a cadeia logística e produtiva.**

Cada caixa de transporte será rotulada com, pelo menos, nome do produto, código do produto, data de produção, número do lote, data de validade e condição de armazenagem. Cada caixa também será lacrada com lacres de segurança com a logomarca do fabricante - Fresenius Kabi.

As caixas de transporte serão organizadas em pallets para a expedição do produto, estando as etiquetas de identificação das caixas de transporte sempre visíveis, facilitando a conferência. Por sua vez, os pallets serão inseridos em containers refrigerados com controle ativo e monitoramento constante da temperatura, estando devidamente identificados.

Tanto as seringas como os frascos-ampola serão enviados no mesmo formato que o produto comercial, utilizando-se um sistema ativo de transporte qualificado.

Atualmente, o Adalimumabe 50 mg/mL é o único produto da Fresenius Kabi importado pela Bionovis e Bio-Manguinhos, o que impossibilita eventuais trocas de produtos distintos provenientes deste parceiro internacional.

Considerando o detalhado levantamento dos riscos, em todas as etapas produtivas, logísticas e de controle de qualidade, a análise de risco classificou os processos de importação, transporte e embalagem secundária dos frascos não rotulados, nas linhas da Bionovis e de Bio-Manguinhos, como **não críticos, com baixos riscos de falha**, ou seja, mistura de produtos/lotes. Bio-Manguinhos afirma, ainda, que durante o envio do produto acabado, existem fatores de controle que permitem verificar se houve **violação da integridade da carga**, assim como **monitoramento da temperatura**.

Importante destacar que, na análise de risco (SEI 2421995) conduzida pela empresa, há a consideração sobre a possibilidade de violação e/ou avarias na carga durante o transporte do produto, o que levaria a incerteza quanto a integridade/qualidade do produto. Para essa situação, Bio-Manguinhos afirma que, caso o produto não esteja conforme durante o transporte, uma investigação será aberta e, caso necessário, **o produto será descartado**.

Assim, em que pese a preocupação da GGFIS quanto à integridade da carga, considerando o exposto pela empresa, **há procedimentos implementados para garantir a inviolabilidade das caixas de transporte e rastreabilidade do produto**, além da realização em território nacional de um teste de identidade específico, o mapeamento peptídico. Esse conjunto de ações mitigam o risco de haver troca de produto. Adicionalmente, caso haja uma quebra da integridade das caixas de transporte, tal ocorrência será investigada como um desvio, que, como consequência, poderá levar ao descarte do produto.

Destaca-se, ainda, que as linhas de embalagem secundária da Bionovis e de Bio-Manguinhos estão certificadas 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 Bionovis e Bio-Manguinhos empresas certificadas pela Anvisa, infere-se que ambas possuem um Sistema de Qualidade Farmacêutica e de Gerenciamento da Qualidade implementado e apropriado, sendo capazes de executar as funções destacadas acima.

Adicionalmente, conforme reconhecido pela própria GGFIS, **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 por mapeamento peptídico. 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.

Por outro lado, Bio-Manguinhos afirma que a referida PDP tem como objetivo a capacitação industrial e tecnológica de empresas brasileiras, ao mesmo tempo que assegura o fornecimento do produto ao Ministério da Saúde para atendimento à demanda de pacientes do Sistema Único de Saúde (SUS). Ainda, assevera que a concessão da referida

excepcionalidade tornará o processo de transferência de tecnologia mais ágil diante do complexo cenário instituído pela pós pandemia de Covid-19 e a limitação de recursos ainda existente, contribuindo, desta forma, para a manutenção do cronograma vigente e evitando impactos na capacidade estrutural e produtiva existente atualmente na Bionovis e Bio-Manguinhos. Ressalta que todas estas ações têm como objetivo **manter o abastecimento do produto ao Ministério da Saúde dentro de um cenário positivo, evitando atrasos e garantindo acesso aos pacientes**. Assim, entendo que resta demonstrado o interesse público para a aprovação do pleito.

Por fim, considerando: a) os procedimentos adotados para manutenção da integridade e qualidade do produto; b) ser a empresa detentora do registro responsável pela manutenção da qualidade, eficácia e segurança do medicamento; c) ser a empresa detentora do registro responsável pela investigação de desvios e liberação de lotes ao mercado; d) que tanto a Bionovis quanto Bio-Manguinhos encontram-se certificadas em BPF pela Anvisa; e e) 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 e 25351.923333/2021-92, nos termos dos **Votos nº 261/2022/SEI/DIRE2/ANVISA, nº 23/2021/SEI/DIRE2/ANVISA, nº 33/2021/SEI/DIRE2/ANVISA e nº 153/2021/SEI/DIRE2/ANVISA**, respectivamente.

3. **Voto**

Diante do exposto, manifesto-me de forma **FAVORÁVEL** ao pedido de excepcionalidade apresentado pela Fundação Oswaldo Cruz - Instituto de tecnologia em Imunobiológicos (Bio-Manguinhos), CNPJ nº [33.781.055/0001-35](https://cnpj.gov.br/33.781.055/0001-35), para a execução parcial dos testes de controle de qualidade em território nacional, do produto Bio-Manguinhos Adalimumabe 40 mg/0,8 mL em seringa preenchida e frasco-ampola com 0,8 mL.

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 16/08/2023, às 18:01, 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 **2499042** e o código CRC **C5D0C7CB**.

Referência: Processo nº
25351.918718/2023-08

SEI nº 2499042