

VOTO Nº 170/2023/SEI/DIRE4/ANVISA

Processo nº 25351.915351/2023-62
Expediente nº 0879512/23-7

Analisa a solicitação, em caráter excepcional, para a isenção dos testes de controle de qualidade em território nacional do produto vacina meningocócica ACWY (conjugada), sendo realizados apenas os testes de identidade (identidade de meningite C e identidade de Meningite AWY).

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 isenção dos testes de controle de qualidade em território nacional do produto vacina meningocócica ACWY (conjugada) (SEI 2381685).

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, a referida vacina é fruto da transferência de tecnologia entre a empresa GSK e Bio-Manguinhos/Fiocruz. Desse modo, atualmente, os frascos-ampola são importados do site fabril da Glaxo Smith Kline (GSK), localizado em Bellaria-Rosia, responsável pela etapa de fabricação do produto em sua embalagem primária, e em sequência são rotulados e embalados no site de Bio-Manguinhos, localizado no Rio de Janeiro.

O pleito é pela utilização do certificado de análise do parceiro GSK, diante da ausência de identificação individual em cada frasco da vacina. Assim, segundo a Fiocruz, o pedido encontra respaldo na identificação e rastreabilidade do produto/lote durante toda a sua cadeia produtiva e de logística, e no sistema da qualidade eficaz e robusto de ambas as empresas.

Ressaltam, ainda, alguns pontos:

- A linha de embalagem secundária de Bio-Manguinhos já possui certificação de BPF;

- A estratégia em questão irá acelerar o processo de incorporação de tecnologia e nacionalização;

- Bio-Manguinhos está em processo de incorporação dos métodos analíticos para liberação do produto. É importante ressaltar que independente do uso do certificado de liberação do parceiro (GSK) para liberação de cada lote, serão realizados por Bio-Manguinhos os testes de identidade por Elisa para os sorotipos C e AWY. Assim, a confirmação da identidade do produto fica garantida, com realização dos testes citados como um pré-requisito que antecede as etapas rotulagem e embalagem;

- Os *naked vials* importados para rotulagem são acompanhadas do Certificado de Análise do Produto expedido pela GSK, e são acondicionadas em caixas poliondas

devidamente lacradas e identificadas, e em pallets com etiquetas contendo identificação completa do produto e cuidados de armazenamento. Além disto, as caixas de embarque são lacradas com fita adesiva contendo a logomarca do fabricante, sendo mais um dispositivo de mitigação de troca e/ou mistura de produto/lote;

- Apresentação dos relatórios de qualificação de transporte com os contêineres SkyCell 1500C e 2500C, com estudo conduzido no período de inverno, contemplando três embarques para o Brasil (Rio de Janeiro e Belo Horizonte) e um para Argentina, ficando demonstrada a permanência da estabilidade de temperatura entre 2°C e 8°C. Já no estudo conduzido no período do verão, foram realizados três embarques para o Brasil (Rio de Janeiro, São Paulo e Belo Horizonte), um para o Chile e outro para Equador, com as temperaturas de transporte estáveis entre 2°C e 8°C. Desse modo, há indicação de que a qualificação apresentada pela GSK, PQ TTC 0000008247 (enviado no Anexo 01), atende aos requisitos do protocolo de qualificação da cadeia de frio da unidade;

- Há total rastreabilidade do produto/lote durante toda a sua cadeia produtiva e logística; e

- Bio-Manguinhos passará a realizar as análises do produto acabado, tão logo estejam concluídas a etapa de transferência da formulação e envase, e a validação da metodologia analítica.

Além dos pontos supracitados, afirmam que atenderão aos requisitos pertinentes das Boas Práticas de Fabricação, e que realizaram uma análise dos riscos associados a uma possível mistura de produto e/ou lotes em todos os processos de operação produtiva e logística inerentes a esta etapa (SEI 2381688).

2. **Análise**

A fim de subsidiar a análise do pleito, a Gerência de Produtos Biológicos (GPBIO) se manifestou por meio do Despacho nº 138/2023/SEI/GPBIO/GGBIO/DIRE2/ANVISA (SEI 2401532), enquanto a Gerência-Geral de Inspeção e Fiscalização Sanitária (GGFIS) emitiu a Nota Técnica nº 35/2023/SEI/COINS/GIMED/GGFIS/DIRE4/ANVISA (SEI 2383393).

Resumidamente, a GPBIO se manifestou apenas quanto a qualificação de transporte, estabelecida no inciso V, art.

6º da RDC nº 669/2022. Informou que os documentos apresentados, embora **possam indicar a possível manutenção das condições ideais de armazenamento durante o transporte**, o que garantiria a manutenção da temperatura, não podem ser considerados como uma qualificação formal do transporte para o produto em questão. Em síntese, a área destaca que não foi possível emitir conclusão sobre a qualificação dos contêineres, que inclui a avaliação de outras rotas, visto que os documentos apresentados estavam com algumas informações tarjadas. A Gerência também salientou que não há rotas definidas e apontamento para a escolha das situações de pior caso, bem como informações sobre o tempo de transporte requerido entre o país de origem e a(s) cidade(s) de destino no Brasil.

Por sua vez, a GGFIS considerou que, além do disposto no inciso IV, a empresa também não cumpre com o estabelecido no inciso V, art. 6º da RDC nº 669/2022 em relação a validação da cadeia de transporte.

Quanto ao relatório de avaliação de riscos RAR0433_000MAN, a GGFIS fez as seguintes considerações.

A empresa informa que a configuração da carga ocorrerá da seguinte forma: os *naked vials* (frascos ampola contendo a vacina, sem identificação) serão acondicionados em caixas polionda rotuladas, que por sua vez serão acondicionadas em uma caixa de embarque de papelão, que será etiquetada para fins de identificação. Ainda, é colocada sobre a caixa uma fita “inviolável” que, ao ser rompida, deixa uma marcação de tinta vermelha na caixa, demonstrando que houve abertura da carga. A análise de risco apresentada por Bio-Manguinhos 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, considera-se 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.

Quanto a qualificação do sistema de transporte, a

GGFIS fez as seguintes considerações a partir dos documentos SEI 2381686, SEI 2381687 e SEI 2381687.

A cadeia de transporte não está validada nos termos dos artigos 85 e 87 da Instrução Normativa - IN nº 138/2022, uma vez que a rota de transporte não foi definida como parte da validação. Também não foi incluída, no exercício da validação, análise de risco contemplando variáveis do processo de transporte que não são continuamente controladas como atrasos no transporte, falhas nos dispositivos de monitoramento, dentre outros fatores relevantes. Nas validações de transporte apresentadas é informado que **o acondicionamento de transporte SkyCell pode suportar um máximo de 168 horas de transporte door-to door quando transportado em contêiner de transporte de medicamentos com refrigeração ativa. Quando não se utiliza esse tipo de contêiner, o tempo máximo de transporte door-to-door é de 103 horas.** O fato de não constar especificação das cidades/aeroportos pelos quais a carga transitará impede a avaliação de aspectos muito comuns que podem promover excursões de temperatura, como elevado tempo de espera para transferências de cargas, acondicionamento durante o período de trânsito e verificações aduaneiras e sanitárias.

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 RAR0433_000MAN, de 08/05/2023 (SEI 2381688), com o objetivo de levantar os riscos e propor ações de mitigação a fim de realizar a liberação do produto acabado Vacina meningocócica ACWY (conjugada), com base no certificado de análise emitido pelo parceiro transferidor da tecnologia, Glaxo Smith Kline (GSK), responsável pela etapa de produção em sua embalagem primária e, rotulado e embalado em BioManguinhos. Os testes de

identidade (Identidade de meningite C e identidade de Meningite AWY) com objetivo de recebimento de produto não rotulado serão realizados em Bio-Manguinhos como pré-requisito do processamento da rotulagem e embalagem do referido produto.

A empresa afirma que independentemente do uso do certificado de liberação do parceiro (GSK) para liberação de cada lote, serão realizados por Bio-Manguinhos **os testes de identidade (identidade de meningite C e identidade de Meningite AWY)**, com objetivo de confirmação da 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.

Caso algum indício de violação seja identificado no pallet, o mesmo será segregado e um processo de investigação será iniciado. Caso não haja indício de violação, os pallets serão conferidos (etiqueta de identificação) e as caixas poliondas individualmente identificadas serão enviadas para a produção.

Ainda, para a etapa de rotulagem, há um procedimento (PBP387) de conferência de material recebido a ser rotulado e embalado, o qual define passos para conferência das informações dos produtos para processamento. No protocolo de embalagem durante a etapa de liberação de linha haverá conferência da cor do *flip off*, como mais uma confirmação da identidade do produto. Já existe uma análise de risco (RAR0001) específica para todos os processos de embalagem na qual são abordados todos os possíveis riscos inerentes ao processo, assim como ações de mitigação, incluindo o de troca/mistura de produto. Após todas as conferências previstas, no caso de qualquer situação fora do esperado, há opção de seguir o processo de rotulagem e embalagem, ou promover a abertura de investigação.

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. 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 até levar ao descarte do produto, sendo de responsabilidade integral da empresa a decisão sobre a disposição do lote.

Destaca-se, ainda, que a linha de embalagem secundária de Bio-Manguinhos 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 Bio-Manguinhos 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, 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. 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, Bio-Manguinhos assevera que a

concessão da referida excepcionalidade permitirá a aceleração do processo de incorporação de tecnologia do referido produto para o laboratório público.

Quanto à validação da cadeia de transporte, a empresa apresentou dois relatórios de qualificação de desempenho do sistema passivo de transporte SkyCell 1500C e 2500C: uma conduzida no perfil inverno - documento TTC-0000008247, versão 04 (SEI 2381687) - e a outra realizada no perfil verão - documento TTC-0000008893 (SEI 2381689).

A qualificação de desempenho consiste em testes de transportes (envios) reais realizados com um monitoramento de temperatura intensivo. Esse teste é realizado tendo como base os resultados obtidos na etapa da qualificação de operação. A empresa considera que não há risco ao produto, uma vez que, para todo envio em vida real, há monitoramento contínuo de temperatura nos locais definidos pelos resultados de mapeamento térmico obtidos durante a etapa da qualificação de operação.

Resumidamente, a empresa realizou três envios de cada modelo do SkyCell da Itália para o Brasil, nos quais a temperatura se manteve dentro da faixa de 2°C a 8°C ao longo do transporte, tanto na condição verão quanto no inverno. Na condição verão houve apenas um episódio de excursão de temperatura, por 17 minutos e 30 segundos, ocorrido na etapa de descarregamento do produto. Ao longo do envio, a temperatura se manteve de forma bem estável dentro da faixa de 2° a 8°C, não sendo afetada pelas variações de temperatura externa. Considerando que a qualificação de desempenho foi realizada com as rotas reais, entendo que a rota de transporte foi definida como parte da validação, diferentemente do exposto na manifestação da COINS.

Conforme declarado pela empresa no documento TTC-0000007792, versão 05, de 08/10/2021 (SEI 2381686), o sistema SkyCell teve a sua qualificação de instalação e operação realizadas de forma satisfatória. Em que pese a não apresentação do relatório da qualificação de instalação/operação do SkyCell, a qualificação da cadeia de transporte também é parte do cumprimento das Boas Práticas de Fabricação, sendo uma documentação passível de verificação durante as inspeções para certificação das empresas.

A execução de forma satisfatória das diferentes etapas de qualificação do sistema de transporte é suficiente para

avaliar a validação da cadeia de transporte, conforme pode-se inferir da leitura do Guia nº 02/2017, versão 02, que dispõe sobre a qualificação de transporte de produtos biológicos da Anvisa. Assim, considero essa questão superada.

Importante ressaltar que, independentemente da validação da cadeia de transporte, para todo envio internacional de um produto biológico é obrigatório o **monitoramento contínuo da temperatura do produto**. Ou seja, qualquer excursão de temperatura que ocorra ao longo do transporte será oportunamente detectada. Nessa hipótese, a empresa deverá considerar a extensão da excursão ocorrida frente os estudos de estabilidade disponíveis para avaliar o impacto sobre a qualidade do produto, decidindo, assim, sobre a liberação do lote.

Em linha com essa argumentação, cito o disposto no art. 88, seção VI, capítulo III da Instrução Normativa - IN nº 138, de 30 de março de 2022, que dispõe sobre as Boas Práticas de Fabricação complementares às atividades de qualificação e validação:

Art. 88. Devido às condições variáveis esperadas durante o transporte, o monitoramento contínuo e o registro de quaisquer condições ambientais críticas às quais o produto possa ser submetido devem ser realizados, a menos que se justifique o contrário.

De forma resumida, o monitoramento contínuo da temperatura durante o envio internacional de um produto biológico consiste em ferramenta capaz de detectar se em tal etapa houve algum comprometimento da qualidade do produto.

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 decisão sobre a liberação de lotes ao mercado; d) que Bio-Manguinhos encontra-se certificada 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 isenção dos testes de controle de qualidade em território nacional do produto Vacina meningocócica ACWY (conjugada), sendo realizados apenas os testes de identidade (Identidade de meningite C e identidade de Meningite AWY).

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 23/08/2023, às 19:00, 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 **2519334** e o código CRC **BCCFF8ED**.

Referência: Processo nº 25351.915351/2023-62

SEI nº 2519334