

VOTO Nº 192/2023/SEI/DIRE4/ANVISA

Processo nº 25351.920173/2023-91
Expediente nº 0940541/23-8

Analisa a solicitação, de forma temporária e excepcional, para a fabricação e distribuição do medicamento LAQFA - Iodeto de Potássio 130mg, em planta fabril diferente da aprovada.

Requerente: Laboratório
Químico-Farmacêutico da
Aeronáutica (LAQFA).

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

Relator: Rômison Rodrigues Mota

1. Relatório

Trata-se de avaliação da solicitação do Laboratório Químico-Farmacêutico da Aeronáutica (LAQFA), em caráter temporário e excepcional, para a fabricação e distribuição do medicamento LAQFA - Iodeto de Potássio 130mg em planta fabril diferente da aprovada (SEI 2440259).

O Laboratório justifica o pleito pela indisponibilidade da área aprovada na planta fabril em função da adequação do Sistema de Aquecimento, Ventilação e Ar-Condicionado (HVAC).

Assevera o requerente que, atualmente, encontram-se em elaboração os projetos básico e executivo de adequação do HVAC e, conseqüentemente, de sua planta fabril (Fábrica 1), o que engloba a área destinada à produção do medicamento LAQFA - Iodeto de Potássio 130mg. Considerando as etapas de licitação e execução da obra propriamente dita, além das ações

de limpeza, instalação de equipamentos e validações necessárias, a empresa estima que a inspeção sanitária para verificação de condições técnico-operacionais (CTO) e fabricação de Iodeto de potássio devem ocorrer no segundo semestre de 2025. Contudo, o estoque de Iodeto de Potássio 130 mg do Ministério da Saúde (MS) e da Fundação Eletronuclear de Assistência Médica (FEAM) deve ser substituído até junho/2025.

Considerando o risco de atraso neste cronograma, o LAQFA apresenta à Anvisa uma proposta de contingência para fabricação do medicamento iodeto de potássio comprimidos de 130 mg para atender à demanda da FEAM e do MS, durante o período de adequação da planta fabril.

A Unidade Fabril 1 (UN01) tem dois pavimentos, sendo o Pavimento Subsolo referente às áreas de produção e o 1º Pavimento referente às áreas de almoxarifado, que inclui as salas de pesagens de insumos farmacêuticos. Contudo, para a fabricação excepcional de Iodeto de Potássio 130 mg será utilizado apenas o 1º Pavimento.

O Laboratório apresentou uma análise de risco (SEI 2440260) com o objetivo de identificar, analisar, avaliar e tratar os riscos referentes à mudança temporária e excepcional do local de fabricação de Iodeto de Potássio 130 mg para as salas de pesagem de insumos farmacêuticos da Unidade Fabril 01.

O medicamento Iodeto de Potássio 130 mg é um produto estratégico para a prevenção do câncer de tireoide em decorrência dos efeitos deletérios decorrentes da exposição à radiação, atuando como bloqueador específico da captação pela tireoide de iodo radioativo.

Nesse sentido, o Plano de Contingência para Emergência em Saúde Pública por Agente Químico, Biológico, Radiológico e Nuclear, do Ministério da Saúde (2014) estabelece o Protocolo para uso do iodeto de potássio em emergências nucleares em Angra dos Reis/RJ, com atribuições e procedimentos específicos para utilização deste medicamento em atendimento a emergências nucleares na Central Nuclear Almirante Álvaro Alberto (CNAAA). Nesse contexto, compete ao Ministério da Saúde a aquisição de 200.000 comprimidos conforme Protocolo de Assistência Farmacêutica, visando atender a população do município de Angra dos Reis fora da Zonas de Planejamento de Emergência (ZPE) 3 e 5. Além disso, a FEAM deve garantir o estoque de 42.000 comprimidos disponíveis para atender funcionários da CNAAA e população abrangente entre as

ZPE3 e ZPE5.

A empresa assevera que as seguintes premissas serão atendidas para esta ação excepcional:

1 - Não haverá alterações na condição registrada junto a Anvisa (Processo: 25351.067150/2006-48 / Registro: 112330050);

2 - A excepcionalidade será para até 450.000 comprimidos de iodeto de potássio, o que equivale a 3 lotes máximos de 150.000 ou 9 lotes mínimos de 50.000;

3- A fabricação de iodeto de potássio 130 mg ocorrerá em campanha, com a fabricação completa de um lote por vez, ou seja, não haverá fabricação concomitante de lotes na mesma área; e

4- Será adotado como tempo máximo 24h horas para guarda do produto intermediário e do granel, antes das etapas de compressão e embalagem primária.

Sendo este o relatório, passo, então, a análise.

2. **Análise**

A fim de subsidiar a análise do pleito, a Gerência de Medicamentos Específicos, Notificados, Fitoterápicos, Dinamizados e Gases Medicinais (GMESP) se manifestou por meio da Nota Técnica nº 59/2023/SEI/GMESP/GGMED/DIRE2/ANVISA (SEI 2450435).

Em apertada síntese, a GMESP não se opõe ao pedido de excepcionalidade, desde que a Gerência-Geral de Inspeção e Fiscalização Sanitária (GGFIS) esteja de acordo, dada a importância estratégica do medicamento e afirmação da empresa sobre a manutenção das condições aprovadas no registro.

Por sua vez, a Gerência de Inspeção e Fiscalização Sanitária de Medicamentos e Insumos Farmacêuticos (Gimed) emitiu uma primeira manifestação por meio da Nota Técnica nº 237/2023/SEI/GIMED/GGFIS/DIRE4/ANVISA (SEI 2449514), do qual destaco o que se segue.

No referido documento, a Gimed transcreve as considerações do Laboratório na análise de risco sobre a possibilidade de ocorrência de mistura de lotes do produto; a compatibilidade das instalações com as operações de fabricação;

os riscos de falhas no fluxo de pessoas, materiais e/ou resíduos e no sistema de tratamento de ar; falhas na instalação e operação das máquinas de produção; falhas na limpeza; e falhas no Sistema de Qualidade Farmacêutico.

Com relação a análise de risco apresentada pela empresa, a GIMED apresentou as seguintes considerações:

Qualificação de equipamentos: Devido à movimentação dos equipamentos que serão transportados do pavimento subsolo da fábrica (produção) para o primeiro pavimento (almoxarifado técnico), verifica-se a necessidade da empresa realizar minimamente a etapa de Qualificação de desempenho (QD), com a finalidade de se confirmar que permanecem em um estado de controle.

Validação de processo: Conforme disposto no artigo 48 da INSTRUÇÃO NORMATIVA IN Nº 138, DE 30 DE MARÇO DE 2022 (Publicada no DOU nº 62, de 31 de março de 2022) que Dispõe sobre as Boas Práticas de Fabricação complementares às atividades de qualificação e validação, para a validação de processo de produtos, que são transferidos de um(a) local/planta para outro(a) ou dentro do(a) mesmo(a) local/planta de fabricação, o número de lotes de validação pode ser reduzido, com a finalidade de se avaliar a reprodutibilidade no processo.

Controle de mudanças: Na presente solicitação, não foram fornecidas evidências dos controles de mudança implementados para comprovar as propostas de alterações ou mudanças que possam impactar o estado validado das instalações, sistemas, equipamentos ou processos. Essas evidências são necessárias para determinar a necessidade de medidas que garantam e registrem a manutenção do sistema dentro do estado validado.

Limpeza: Verifica-se que, apesar da empresa não utilizar água durante a manufatura do produto, a água a ser utilizada para lavagem de equipamentos/utensílios será transportada e armazenada em bombona e utilizada no prazo de 24 horas. Devido a este procedimento a ser adotado pela empresa, a qualidade da água deverá ser monitorada, com a finalidade de se verificar a ausência de contaminação durante o transporte e armazenamento em bombonas.

Assim, no que se refere a qualificação de equipamentos, validação de processo, controle de mudanças, e qualidade da água, a Gimed entendeu que a empresa não havia apresentado documentação que suportasse os riscos associados para implementação da presente excepcionalidade.

Dessa forma, a Quarta Diretoria enviou ao LAQFA o Ofício nº 226/2023/SEI/DIRE4/ANVISA (SEI 2456921), solicitando complementação de informações que atendessem aos apontamentos apresentados pela Gimed.

Em 13/07/2023, o LAQFA apresentou novos documentos por meio do Ofício nº 4/SARS/1118 (SEI 2480483), que foram avaliados pela Gimed/GGFIS, que exarou a Nota Técnica nº 266/2023/SEI/GIMED/GGFIS/DIRE4/ANVISA (SEI 2483925).

Na referida Nota Técnica, a Gimed informa que o Laboratório apresentou a análise de risco atualizada com a inclusão nos itens 7.2e e 7.2f dos riscos relacionados à validação de processo, qualidade da água purificada a ser transportada em bombonas e à qualificação de desempenho dos equipamentos produtivos a serem movimentados do pavimento subsolo para o primeiro pavimento, conforme avaliação multidisciplinar constante do CM nº 112, além da revisão do Anexo B - MAPA 438 - PLANILHA ANÁLISE DE RISCO Nº DIND 002/01, com alteração nos itens 10 e 11, e inclusão dos itens 14 a 50, referentes ao processo.

Assim, a Gimed apenas transcreveu as argumentações apresentadas pelo Laboratório e concluiu que a empresa apresentou documentação visando a mitigação dos riscos envolvidos durante o processo. Com base nessa documentação, a área constatou que a excepcionalidade é justificada. Ressaltou a importância de verificação *in loco*, pela vigilância sanitária, dos documentos apresentados, bem como sobre a necessidade de inspecionar as áreas descritas neste documento.

Posteriormente, a área complementou a última Nota Técnica por meio do Despacho nº 356/2023/SEI/GIMED/GGFIS/DIRE4/ANVISA (SEI 2540460), dos quais cito as principais considerações.

A Gimed relacionou alguns requisitos técnicos e operacionais necessários para a fabricação de medicamentos, segundo as disposições da Resolução de Diretoria Colegiada -

Transcrevo as seguintes considerações da Gimed sobre as ações de mitigação de risco adotadas pela empresa para permitir a fabricação do produto na condição proposta:

Acertadamente, destacou-se a produção em campanha para evitar misturas de lotes do medicamento. A seguir identificou intertravamento entre salas que seriam utilizadas na excepcionalidade; entrada independente de materiais e pessoal; ações de mitigação para cruzamento de fluxo de materiais, rejeitos e produtos acabados.

A seguir definiu as ações de mitigação para eventuais falhas no sistema de tratamento de ar. Ali indica uso de uma UTA com dupla filtração (G4, F9 e com HEPA terminal na sala de pesagem e amostragem). Nuances que garantem o correto funcionamento (manutenção, balanceamento de salas, temperatura, umidade) serão tratadas devidamente antes e durante o uso. Ainda recorre as avaliações sobre controle do risco de contaminação por falhas de limpeza (limpeza total após uso, coleta de água com uso em 24 horas).

Por fim define outras 9 ações temporárias para redução do risco: validação de processo, estudos de estabilidade em longa duração, certificação da UTA e monitoramento microbiológico, substituição dos filtros terminais para HEPA, limpeza e testes de vazamento em dutos, uso de tomadas dedicadas, treinamento dos colaboradores, coleta de água por 24 horas para limpeza dos equipamentos, manutenção das temperaturas e umidades.

Em conclusão, o LAQFA prevê que todos os riscos identificados podem ser devidamente controlados por meio das ações propostas, inclusive com monitoramento e revisão do ciclo por meio do acompanhamento da implementação das ações mitigatórias, ou aceitos como residuais ou insignificantes no processo.

A parte, a avaliação feita pela Gimed na Nota Técnica nº 2483925, **constatou que o LQFA pôde executar uma avaliação de risco indicando todos os elementos necessários para as BPF de medicamentos.** Haja visto que, identificou os requisitos do processo de fabricação, qualificação de equipamentos, treinamento de funcionários, instruções e procedimentos de operação e limpeza, estudos de validação de processo e de limpeza, além dos registros e documentação de suporte para a fabricação temporária e excepcional de iodeto de potássio nas instalações propostas. (grifo nosso)

Assim, considerando o caráter estratégico do produto,

a importância para a saúde pública no caso de um acidente radioativo e as considerações das áreas técnicas da Anvisa, entendendo que os benefícios se sobrepõe aos riscos na aprovação do pleito ora em análise.

3. **Voto**

Diante do exposto, manifesto-me de forma **FAVORÁVEL** ao pedido de excepcionalidade apresentado pelo Laboratório Químico-Farmacêutico da Aeronáutica (LAQFA), para a fabricação e distribuição do medicamento LAQFA - Iodeto de Potássio 130mg em planta fabril diferente da aprovada. Conforme análise de risco realizada pela requerente, as premissas abaixo deverão ser atendidas integralmente:

I - Não haverá alterações na condição registrada junto a Anvisa (Processo: 25351.067150/2006 Registro: 112330050);

II - A excepcionalidade será para até 450.000 comprimidos de iodeto de potássio, o que equivale a 3 lotes máximos de 150.000 ou 9 lotes mínimos de 50.000;

III - A fabricação de iodeto de potássio 130 mg ocorrerá em campanha, com a fabricação completa de um lote por vez, ou seja, não haverá fabricação concomitante de lotes na mesma área; e

IV - Será adotado como tempo máximo 24h horas para guarda do produto intermediário e do granel, antes das etapas de compressão e embalagem primária.

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 08/09/2023, às 18:20, 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 **2564763** e o código CRC **6F57A14B**.

Referência: Processo nº
25351.920173/2023-91

SEI nº 2564763