

## **VOTO Nº 221/2024/SEI/DIRE2/ANVISA**

Processo nº 25351.819072/2024-50

Expediente nº 1390640/24-8

Analisa o pedido de excepcionalidade do Instituto Butantan referente à importação e liberação de controle de qualidade dos concentrados bulks e adjuvante da vacina adsorvida Hepatite A (inativada), a serem utilizados para formular o produto final.

Área responsável: GGBIO E GGFIS

Relator: Meiruze Sousa Freitas

### **1. Relatório**

Trata-se do pedido de excepcionalidade protocolado pelo Instituto Butantan (IB) por meio do Ofício ARE nº 268/2024 (3189265), em que o Instituto Butantan solicita a concessão de excepcionalidade quanto ao cumprimento do Art. 9º da RDC nº 669/2022, para proceder à importação dos concentrados (bulks) do monovalente de vírus da hepatite A inativado e do adjuvante alumínio, com a finalidade de formular o produto final em sua unidade fabril.

O produto em questão possui registro sanitário válido, trata-se da Vacina adsorvida Hepatite A (inativada) registrada sob o nº 1.2234.0045, de titularidade do Instituto Butantan.

O registro desta vacina faz parte de uma Parceria de Desenvolvimento Produtivo entre o Instituto Butantan e a empresa Merck Sharp & Dohme.

O Instituto Butantan declara que esses insumos serão

necessários para a internalização do Instituto Butantan como novo local de fabricação da referida vacina, para as etapas de formulação e envase, conforme acordo de qualidade com a MSD, que detém certificações vigentes.

A excepcionalidade se justifica pelo fato de que o Instituto Butantan declara não ser possível cumprir com o Art. 9º da RDC 669/2022, neste momento.

Esse é o relatório, passo à análise.

## 2. **Análise**

Inicialmente cabe contextualizar que o produto biológico em questão possui registro válido na Anvisa, sendo parte do programa de Parceria para o Desenvolvimento Produtivo (PDP) entre o Instituto Butantan e a empresa Merck Sharp & Dohme (MSD), para a vacina adsorvida hepatite A (inativada), contribuindo para o desenvolvimento do Complexo Industrial da Saúde, um projeto do Ministério da Saúde, no qual o Instituto é responsável por 100% (cem por cento) do fornecimento do produto em doses pediátricas para o Programa Nacional de Imunizações (PNI), conforme declarado pelo IB.

O pedido de excepcionalidade para a importação dos insumos da vacina hepatite A foi fundamentado na impossibilidade de atendimento ao Art. 9º da RDC nº 669/22, que dispõe sobre os requisitos mínimos para garantir a qualidade dos produtos biológicos importados, uma vez que a análise de controle de qualidade dos referidos insumos pode comprometer a esterilidade das matérias-primas, o pedido em tela se faz necessário para que o IB possa realizar os estudos de validação analítica e liberação de produtos até que todos os métodos sejam integralmente transferidos da Merck para o IB e devidamente validados para que a transferência de tecnologia aconteça.

O Art. 9º da Resolução RDC 669/2022 estabelece:

*Art. 9º A empresa importadora detentora do registro que importa matéria-prima — princípio(s) ativo(s) e/ou produtos biológicos a granel — para fabricar, em território nacional, lotes de produto biológico terminado, deve possuir laboratório de controle de qualidade próprio que execute todos os ensaios de controle de qualidade, de acordo com as especificações estabelecidas no registro.*

*§ 1º A empresa a que se refere o caput deste artigo, para fabricar em território nacional lotes de produto biológico*

*terminado, deve cumprir todos os requisitos estabelecidos nas legislações sanitárias vigentes para a empresa fabricante.*

*§ 2º A empresa mencionada no caput deste artigo pode contratar empresa devidamente qualificada, autorizada e certificada pela Anvisa, para a realização de testes de controle de qualidade.*

*§ 3º A terceirização do controle de qualidade de lotes de produto biológico terminado, conforme o § 2º deste artigo, é permitida apenas se atendidos os requisitos estabelecidos na Resolução de Diretoria Colegiada - RDC nº 234, de 20 de junho de 2018, ou outra que vier a lhe suceder.*

*§ 4º A empresa mencionada no caput deste artigo deve ter uma unidade de garantia da qualidade, em conformidade com as Boas Práticas de Fabricação de medicamentos, que seja capaz de:*

*I - Avaliar tecnicamente toda a documentação pertinente aos lotes de princípio(s) ativo(s) que compõem o lote de produto biológico em sua embalagem primária e/ou lote de produto biológico terminado;*

*II - Avaliar tecnicamente os procedimentos de fabricação e de controle de qualidade realizados na empresa;*

*III - Avaliar tecnicamente os registros de temperatura que comprovem que os lotes importados foram mantidos dentro das condições preconizadas no registro do produto, garantindo a qualidade, eficácia e segurança; e*

*IV - Emitir o certificado de liberação do lote de produto biológico terminado sob a responsabilidade do farmacêutico responsável.*

Devido ao estágio atual da transferência de tecnologia o Instituto Butantan declara que não é possível atender ao Art. 9º da RDC nº 669/2022 quanto à execução dos testes de controle de qualidade em seu laboratório, requerendo a autorização excepcional para aprovação dos testes de controle de qualidade de forma documental, considerando os certificados de análise gerados pela empresa fabricante Merck.

A Coordenação de Inspeção e Fiscalização Sanitária de Produtos Biológicos e Insumos Farmacêuticos (COINS/GIMED/GGFIS) se manifestou por meio da Nota Técnica nº 88/2024/SEI/COINS/GIMED/GGFIS/DIRE4/ANVISA (3218645) que em suma, concluiu que não haverá acréscimo significativo no impacto e no risco envolvido ao produto biológico final, visto que se trata de medida temporária, devendo a qualidade do

produto ser acompanhada pelo Instituto Butantan durante o processo de transferência de tecnologia, na qual envolve todos os estudos de validações necessários.

A COINS pontuou ainda que não vê impedimento em conceder excepcionalidade referente à liberação do Controle de Qualidade dos bulks e adjuvante da vacina adsorvida hepatite A (inativada), destacando que o detentor do registro permanece inteiramente responsável pela qualidade e identidade do produto que será disponibilizado ao mercado.

A Gerência de Produtos Biológicos (GPBIO/GGBIO) se manifestou por meio do Despacho nº 292/2024/SEI/GPBIO/GGBIO/DIRE2/ANVISA (3208958) em que:

*"(...) entendemos que há duas situações que ensejam o tratamento excepcional neste caso. A primeira delas é que o Instituto Butantan estaria apenas apto a importar o produto na embalagem primária, uma vez que está autorizado a realizar unicamente a etapa de embalagem secundária do produto no território nacional. Assim, como a empresa deseja estabelecer o processo de formulação e envase e precisa importar os bulks para tal, entendemos que esta situação está em desacordo com o registro do produto e precisa ser avaliada via excepcionalidade. A segunda está relacionada à solicitação de liberação de forma documental dos bulks, fato que entendemos ser de responsabilidade da GGFIS avaliar por estar em desacordo com o disposto na RDC 669/2022.*

*Por fim, do ponto de vista do registro sanitário, considerando que o Instituto Butantan tenha condições de realizar o controle de qualidade dos lotes de produto terminado fabricados com o bulk e o adjuvante importados e consiga utilizar essas informações nas conclusões sobre a validação das etapas de formulação e envase do produto pelo Instituto, entendemos que o risco relacionado à proposta da empresa estaria mitigado."*

Destaca-se que já houve deliberação semelhante da Diretoria Colegiada no bojo do processo SEI nº 25351.937672/2023-18, por meio do Circuito Deliberativo nº 1212/2023.

Assim, considerando se tratar de um produto registrado, em que a importação requerida está divergente da condição atualmente registrada do produto, entende-se enquadrar como uma excepcionalidade a ser deliberada pela Diretoria Colegiada.

Considero que a aprovação do pleito em tela se faz necessária para que o Instituto Butantan possa dar andamento as etapas seguintes da transferência de tecnologia da referida vacina.

Destaco que o Instituto Butantan deve realizar o controle de qualidade dos lotes de produto terminado fabricados com o bulk e o adjuvante importados, e, ainda utilize essas informações para as conclusões sobre a validação das etapas de formulação e envase do produto pelo Instituto.

### 3. **Voto**

Pelo exposto voto pela **APROVAÇÃO** da excepcionalidade para importação dos concentrados (bulks) do monovalente de vírus da hepatite A inativado e do diluente/adjuvante alumínio, utilizados para formular o produto biológico final, Vacina adsorvida Hepatite A (inativada), em seu parque fabril no Brasil, liberando os testes de controle de qualidade dos insumos de forma documental pelos Certificados de Análise do fabricante, desde seja realizado o controle de qualidade completo dos lotes de produto terminado fabricados com os bulks e o adjuvante importados.

**Este é o meu voto que submeto à deliberação pela Diretoria Colegiada por meio de Circuito Deliberativo.**



Documento assinado eletronicamente por **Meiruze Sousa Freitas, Diretora**, em 09/10/2024, às 17:18, 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 **3221053** e o código CRC **6F538AEE**.

