

VOTO Nº 179/2025/SEI/DIRE4/ANVISA

Processo nº 25351.918356/2025-17

Expediente nº 0861931/25-4

Analisa a solicitação, em caráter excepcional, apresentada pela Empresa Brasileira de Hemoderivados e Biotecnologia (Hemobrás) para o início do processo de embalagem secundária do medicamento Fator VIII Recombinante – Hemo-8r.

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 Empresa Brasileira de Hemoderivados e Biotecnologia (Hemobrás) por meio do Ofício nº 1234/2025 - PR/DE/HEMOBRAS (SEI 3608333), alusiva ao início do processo de embalagem secundária do medicamento Fator VIII Recombinante – Hemo-8r.

Por meio de Nota Técnica (SEI 3608549) que acompanha a supracitada solicitação, a empresa informa que, em 16 de maio de 2025, foi realizada uma reunião virtual com a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa), com o objetivo de discutir uma proposta da empresa para iniciar, de forma excepcional, o processo de embalagem secundária do medicamento Fator VIII recombinante (Hemo-8r), destinado ao Ministério da Saúde (MS), no âmbito do Programa Nacional de Coagulopatias Hereditárias.

Esclarece que a Hemobrás, empresa pública vinculada ao Ministério da Saúde, tem entre seus projetos estratégicos a incorporação da tecnologia para produção do Fator VIII recombinante, no âmbito do Programa de Parcerias para o Desenvolvimento Produtivo (PDP). Nesse contexto, destaca que a embalagem secundária deste medicamento representa a primeira etapa da nacionalização da fabricação do Hemo-8r, no contexto da PDP firmada com a empresa Takeda, cuja implementação estava prevista para o primeiro semestre do corrente ano.

Assevera que, atualmente, a Hemobrás é a única fornecedora do Fator VIII recombinante ao Ministério da Saúde, garantindo o suporte ao programa de profilaxia destinado a pacientes com hemofilia A. Neste exercício, o **Ministério da Saúde solicitou um aditivo contratual com aumento de 25% na quantidade inicialmente pactuada, o que impôs à Hemobrás a necessidade de realizar, em 2025, a embalagem secundária de 13 lotes do medicamento. Aduz que se trata de medida imprescindível, uma vez que o parceiro privado da PDP não possui capacidade produtiva suficiente para absorver o volume adicional em suas instalações.**

Diante desse cenário, os esforços que já vinham sendo conduzidos pela Hemobrás para a implantação de sua linha de embalagem secundária tornaram-se ainda mais relevantes.

Contudo, em 29 de março de 2025, relata que a empresa foi alvo de um ataque cibernético de grande proporção, que impactou significativamente suas atividades. No entanto, os mecanismos de proteção digital empregados garantiram a continuidade das atividades essenciais, além de terem bloqueado o vazamento e o sequestro de dados e documentos.

Desde então, a Hemobrás vem atuando, em conjunto com órgãos federais como o Serpro, a Polícia Federal e o Gabinete de Segurança Institucional (GSI), para restabelecer sua infraestrutura de tecnologia da informação. Como parte desse processo de retomada, tornou-se necessário formatar todos os computadores, reconstruir completamente os servidores da empresa, reinstalar os programas e restaurar os arquivos necessários à operação. Trata-se de um processo minucioso e demorado, pois cada equipamento e sistema precisou passar por varreduras para detecção e eliminação de eventuais ameaças.

No que tange à solicitação em caráter excepcional, a Hemobrás destaca que o processo de embalagem secundária atenderá aos requisitos das Boas Práticas de Fabricação (BPF) vigentes, conforme descrito a seguir.

Segundo a empresa, a área de embalagem secundária é uma das mais modernas do setor farmacêutico nacional, equipada com tecnologias de padrão internacional, avançadas e altamente robustas.

De forma didática e simplificada, o processo de embalagem secundária compreenderá as seguintes etapas: importação do produto a granel, rotulagem, encartuchamento, unitização, embalagem terciária e armazenamento final. A importação do produto a granel seguirá os mesmos moldes do produto acabado, processo no qual a Hemobrás já possui ampla experiência. O transporte será realizado com sistemas validados e monitoramento contínuo de temperatura durante todo o trajeto.

O produto a granel será entregue ao almoxarifado da empresa, acompanhado das análises físico-químicas, microbiológicas e biológicas devidamente realizadas e aprovadas, além dos respectivos certificados de análise por lote. Após o recebimento, o material será acondicionado em câmara fria qualificada, onde permanecerá até a liberação para uso, conforme os procedimentos do Sistema de Garantia da Qualidade. Nessa etapa, será avaliada toda a documentação relativa ao lote, incluindo registros de transporte e monitoramento térmico. Estando toda a documentação em conformidade e os resultados satisfatórios, o produto será considerado apto para a etapa de embalagem secundária.

A embalagem secundária será realizada em área fabril especialmente projetada e construída para atender rigorosamente às Boas Práticas de Fabricação (BPF). O processo contará com equipes treinadas e qualificadas, bem como com equipamentos modernos e previamente qualificados. Esses equipamentos possuem sistemas computadorizados embarcados, validados durante sua qualificação e não comprometidos pelo ataque cibernético ocorrido. Ressalta-se que operam de forma autônoma, não sendo dependentes do sistema ERP para seu pleno funcionamento.

Quanto aos dados variáveis impressos nos rótulos e cartuchos, estes são inseridos automaticamente pelos próprios equipamentos da linha. As máquinas contam com sensores e

sistemas de visão computacional que asseguram o controle em processo e a garantia da qualidade. A linha também dispõe de sistema automático de controle de peso, capaz de detectar e rejeitar unidades que apresentem qualquer variação mínima em seu peso padrão, identificando eventuais desvios de qualidade.

Diante do exposto, a Hemobrás considera que a linha de embalagem secundária a ser inspecionada possui alto grau de automação e atende às diretrizes das Boas Práticas de Fabricação.

Assim, a Hemobrás solicita autorização para a produção de 13 lotes de Fator VIII recombinante, essenciais para o abastecimento e manutenção ininterrupta do programa de hemofilia A do Ministério da Saúde, nos seguintes termos:

I - Realização de inspeção inicial de Boas Práticas de Fabricação (CTO) para a linha de embalagem secundária na 2ª quinzena de julho de 2025 (Processo 25351.376616/2024-85, Expediente 0996625/24-1).

II - Realização da produção dos 13 lotes e da inspeção de BPF em concomitância à validação do ERP. Devido à compactação dos cronogramas diante das necessidades apresentadas, não haverá tempo hábil para validação prévia do ERP para a inspeção, embora o sistema esteja operacional.

III - Paralelismo entre a distribuição dos medicamentos e as etapas administrativas de ampliação da Autorização de Funcionamento (AFE) e de Alteração Pós-Registro. Uma vez concluída a inspeção sanitária com resultado satisfatório, a Hemobrás apenas terá que preparar e peticionar o processo junto à Anvisa. Entendem que esta etapa administrativa é fundamental e importante, porém, no cenário da solicitação, não representa risco sanitário.

Este é o relatório. Passo, então, à análise.

2. **Análise**

A fim de subsidiar a análise do pleito, as áreas técnicas afetas ao tema, a saber, a Gerência-Geral de Inspeção e Fiscalização Sanitária (GGFIS) e a Gerência-Geral de Produtos

Biológicos, Radiofármacos, Sangue, Tecidos, Células, Órgãos e Produtos de Terapias Avançadas (GGBIO), se manifestaram, respectivamente, por meio da Nota Técnica nº 41/2025/SEI/GGFIS/DIRE4/ANVISA (SEI 3674925) e da Nota Técnica nº 95/2025/SEI/GGBIO/DIRE2/ANVISA (SEI 3621871).

De acordo com os dados de comercialização dos produtos registrados, a GGFIS considera que é **provável** que haja desabastecimento de mercado com **alto risco de impacto para a saúde pública** pela indisponibilidade do medicamento fator VIII de coagulação da empresa Hemobrás.

A GGFIS ressalta que, embora as normativas da Anvisa exijam o cumprimento das Boas Práticas de Fabricação, conforme estabelecido na Resolução da Diretoria Colegiada -RDC nº 658/2022, a **atividade de embalagem secundária é considerada de baixo risco sanitário**, em razão do elevado grau de automação normalmente envolvido, bem como da possibilidade de mitigação de riscos por meio de controles efetivos que reduzem a ocorrência de falhas e desvios.

Em sua argumentação, a Hemobrás informa que a linha de produção destinada à embalagem secundária é nova, composta por **tecnologias automatizadas, processos validados e equipe treinada**, conferindo elevado grau de confiabilidade à operação.

Quanto à solicitação referente à inclusão da atividade "embalar" na AFE da Hemobrás, a GGFIS propôs fluxo alternativo para dar celeridade ao processo de análise do pedido, mantendo o monitoramento e a verificação de cumprimento dos requisitos a serem observados em tal processo. Assim, a área sugere que a empresa apresente, com a maior brevidade possível, o pedido de ampliação de AFE, por meio do assunto 70792 - AFE - ALTERAÇÃO - MEDICAMENTOS E/OU INSUMOS FARMACÊUTICOS - AMPLIAÇÃO DE ATIVIDADES, mesmo sem o Relatório de Inspeção. Dessa forma, após obtenção do Relatório de Inspeção, que será emitido pela Anvisa, bastará o aditamento pela empresa para que a análise seja prontamente concluída e a atividade de embalar seja incluída na AFE. Nesse caso, após o protocolo do pedido de ampliação de atividade, a empresa deverá informar o protocolo com o número de transação e número de expediente para o e-mail coafe@anvisa.gov.br, com cópia para daniel.dourado@anvisa.gov.br.

Adicionalmente, a GGFIS informa que a inspeção sanitária nas instalações da Hemobrás está prevista para ocorrer

no mês de julho de 2025, ocasião em que a atividade de embalagem poderá ser devidamente avaliada e, caso necessário, para que sejam adotadas ações corretivas ou mitigadoras pertinentes.

Por sua vez, a GGBIO confirmou que está correta a alteração pós-registro que a Hemobrás pretende apresentar à Anvisa, em momento posterior à realização da etapa de embalagem secundária.

A área ressalta que, quando a mudança é classificada desta forma, tem-se uma mudança de qualidade de menor complexidade, ou seja de implementação imediata, mas que, em função da necessidade de atualização de dados cadastrais do produto junto ao banco de dados da Agência, é passível de notificação, conforme disposto no art. 5º da Instrução Normativa IN nº 65, de 2020, que trata das alterações pós registro de produtos biológicos:

Art. 5º Alterações menores de qualidade que impliquem em atualização de informações cadastrais devem ser imediatamente notificadas à Anvisa por meio de petição de alteração menor de qualidade, além da notificação via Histórico de Mudanças do Produto (HMP), e devem incluir os documentos indicados nesta Instrução Normativa.

A área destaca, ainda, que, para a sua implementação, é necessário que a empresa envie os seguintes documentos à Anvisa:

1. Nome, endereço e etapas de fabricação na instalação proposta;
2. Certificado de Boas Práticas de Fabricação válido emitido pela Anvisa para o(s) fabricante(s) do produto terminado e seus intermediários, quando houver;
3. Confirmação de que o processo de fabricação do produto terminado não foi alterado ou submissão da descrição da alteração do processo, caso o mesmo tenha sido alterado; e
9. Lista atualizada com a relação do(s) local(is) de fabricação do produto terminado.

A área aduz que, como se trata de alteração de implementação imediata, o único ponto crítico da notificação, após realização da etapa de embalagem secundária, é a ausência do Certificado de Boas Práticas de Fabricação (CBPF) emitido pela Anvisa. Todavia, mediante a avaliação da área responsável de que esse item poderia ser dispensado, diante das alternativas apresentadas pela Hemobrás, a **GGBIO não identifica**

impedimentos para a concessão da excepcionalidade.

Expostas as manifestações das áreas técnicas, apresento as seguintes ponderações.

Destaco que a solicitação de agendamento de inspeção para a segunda quinzena de julho/2025 foi atendida de forma ordinária, com o agendamento e a previsão de realização da inspeção na semana do dia 14 de julho de 2025.

Reitera-se que as pendências regulatórias para regularização da empresa, visando a realização da etapa de embalagem secundária, residem em: produção de 13 lotes comerciais e realização da inspeção de BPF paralelamente à execução da validação do sistema ERP; realização da etapa de embalagem secundária antes da inclusão da atividade "embalar" na AFE da empresa; e ausência do CBPF para o peticionamento e implementação da alteração pós-registro relacionada à inclusão da Hemobrás como local no qual ocorrerá o processo de embalagem secundária do produto.

Diante dos elementos técnicos apresentados pela GGFIS e GGBIO e considerando:

a) o provável risco de desabastecimento, com **alto impacto para a saúde pública**, pela indisponibilidade do produto Hemo-8r (fator VIII recombinante);

b) que a **atividade de embalagem secundária é considerada de baixo risco sanitário**, em razão do elevado grau de automação normalmente envolvido, bem como da possibilidade de mitigação de riscos por meio de controles efetivos que reduzem a ocorrência de falhas e desvios;

c) que a linha de produção destinada à embalagem secundária é nova, composta por **tecnologias automatizadas, processos validados e equipe treinada**, conferindo elevado grau de confiabilidade à operação;

d) que a verificação do cumprimento de boas práticas de fabricação pela vigilância sanitária ocorrerá brevemente, na semana do dia 14 de julho de 2025;

e) um fato superveniente (ataque cibernético) que impossibilitou a empresa de estar com a validação

do sistema ERP disponível para a fabricação dos lotes;

f) que os lotes serão necessários para disponibilização ao Ministério da Saúde (MS) para atendimento ao Programa Nacional de Coagulopatias Hereditárias; e

g) que a Hemobrás declara que o parceiro privado da PDP não é capaz de atender o aumento da demanda solicitada pelo MS;

entendo que os **benefícios se sobrepõem aos riscos** na concessão das condições excepcionais solicitadas, atendendo primordialmente ao interesse público.

3. **Voto**

Diante do exposto, voto pela **aprovação** do pleito da Hemobrás para o início do processo de embalagem secundária do medicamento Hemo-8r (fator VIII recombinante), nas seguintes condições excepcionais:

1 - Produção de 13 lotes comerciais e realização da inspeção de boas práticas de fabricação paralelamente à execução da validação do sistema ERP, devendo a equipe inspetora estabelecer as tratativas necessárias junto à empresa no que se refere a apresentação futura do relatório e outras documentações pertinentes para a demonstração da respectiva validação;

2 - Peticionamento do pedido de ampliação de Autorização de Funcionamento (AFE), por meio do assunto 70792 - AFE - ALTERAÇÃO - MEDICAMENTOS E/OU INSUMOS FARMACÊUTICOS - AMPLIAÇÃO DE ATIVIDADES, sem o Relatório de Inspeção, permitindo que a Coordenação de Autorização de Funcionamento (COAFE) realize o sobrestamento da referida petição até que a empresa junte o relatório de inspeção ao processo de AFE, o que deverá ocorrer tão logo esteja disponível;

3 - Peticionamento e implementação da alteração pós-registro prevista na Instrução Normativa - IN nº 65, de 2020, no item 41b "Substituição ou inclusão de instalação para embalagem secundária - Categoria: MENOR", sem a apresentação do Certificado de Boas Práticas de Fabricação (CBPF). Tão logo esteja disponível, a empresa deverá aditar o CBPF à respectiva petição;

4 - Produção e distribuição dos 13 lotes antes da

inclusão da atividade "embalar" na AFE da empresa.

Esse é o entendimento que submeto à deliberação da Diretoria Colegiada da Anvisa, por meio do circuito deliberativo.

Rômison Rodrigues Mota

Diretor

Quarta Diretoria da Anvisa



Documento assinado eletronicamente por **Rômison Rodrigues Mota, Diretor**, em 03/07/2025, às 15:14, 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 **3676264** e o código CRC **A275F091**.

Referência: Processo nº
25351.918356/2025-17

SEI nº 3676264