

## VOTO Nº 84/2021/SEI/DIRE3/ANVISA

Processo nº 25351.906153/2021-46

Analisa a solicitação do Instituto de Tecnologia em Imunobiológicos, da Fundação Oswaldo Cruz (Bio-Manguinhos/Fiocruz), referente à extensão, em caráter excepcional, do prazo de validade de produto para diagnóstico *in vitro* para Zika, Dengue e Chikungunya (Kit Molecular ZDC - Bio-Manguinhos).

Áreas responsáveis: Gerência-Geral de Tecnologia de Produtos para Saúde (GGTPS) e Gerência-Geral de Inspeção e Fiscalização Sanitária (GGFIS)

Relatora: CRISTIANE ROSE JOURDAN GOMES

### 1. Relatório

Trata-se de solicitação apresentada pelo Instituto de Tecnologia em Imunobiológicos, da Fundação Oswaldo Cruz (Bio-Manguinhos/Fiocruz), referente à extensão, em caráter excepcional, do prazo de validade dos lotes do produto para diagnóstico *in vitro* para Zika, Dengue e Chikungunya (Kit Molecular ZDC - Bio-Manguinhos - registro Anvisa nº 80142170032), que se encontram em estoque no Ministério da Saúde e que possuem vencimento nos meses de fevereiro e março de 2021 (SEI 1356071). De acordo com o requerimento, o kit Molecular ZDC- Bio-Manguinhos apresenta, atualmente, o prazo de validade de 12 meses. Contudo, em janeiro de 2021 fora finalizado estudo de estabilidade para 15 meses, cujo resultado fora satisfatório. Assim, em 01/03/2021, foi peticionada junto à Anvisa a alteração pós-registro para pleitear a extensão do prazo de validade para 15 meses desse produto (expediente 0808004216).

A solicitação em epígrafe fora inicialmente analisada pela Gerência-Geral de Tecnologia de Produtos para Saúde (GGTPS), que exarou a Nota Técnica nº 24/2021/SEI/GEVIT/GGTPS/DIRE3/ANVISA (SEI 1358987). Em síntese, a área relatou que o estudo de estabilidade apresentado na alteração de registro havia sido iniciado após alterações no processo fabril, inclusive do local de fabricação dos reagentes. Portanto, para avaliação do pleito de ampliação retroativa do prazo de validade, seria de extrema relevância que fosse assegurado que a produção dos lotes presentes no estoque do Ministério da Saúde transcorreu em consonância com o lote apresentado do estudo de alteração da validade.

Considerando o disposto no referido documento, a Terceira Diretoria (DIRE3), por meio do Ofício nº 42/2021/SEI/DIRE3/ANVISA (SEI 1366190), realizou diligência a Bio-Manguinhos/Fiocruz para que fossem apresentadas as seguintes informações:

I - Documento emitido pelo Ministério da Saúde no qual conste a solicitação da reposição dos lotes do kit Molecular ZDC- Bio- Manguinhos que se encontram no estoque daquela pasta, com a relação dos lotes e respectivos quantitativos;

II - Documento emitido pelo responsável pela garantia da qualidade do fabricante do produto atestando a segurança e desempenho pelo novo período de validade proposto para cada lote e firmando compromisso de controlar o novo prazo de validade no âmbito do seu sistema da qualidade;

III - Considerando que o estudo de estabilidade apresentado na alteração de registro recentemente pleiteada à Anvisa foi iniciado após alterações no processo fabril, inclusive do local de fabricação dos reagentes, apresentar declaração que assegure que a produção dos lotes presentes no estoque do Ministério da Saúde transcorreu em consonância com o lote apresentado do estudo de alteração da validade;

IV - Plano de gerenciamento de risco que inclua estratégias para manter a rastreabilidade de todos os lotes dos produtos.

Em 31 de março de 2021, Bio-Manguinhos/Fiocruz respondeu à diligência da Anvisa, encaminhando as informações solicitadas (SEI 1394673, 1394689, 1394695, 1394697 e 1394701).

Tais informações foram avaliadas pela Gerência-Geral de Tecnologia de Produtos para Saúde (GGTPS) e pela Gerência-Geral de Inspeção e Fiscalização Sanitária (GGFIS) que manifestaram-se, respectivamente, por meio das Notas Técnicas nº 34/2021/SEI/GEVIT/GGTPS/DIRE3/ANVISA (SEI 1395811) e nº 125/2021/SEI/CPROD/GIPRO/GGFIS/DIRE4/ANVISA (SEI 1397946).

## 2. Análise

Inicialmente, destaca-se o que se segue da análise realizada pelas unidades organizacionais da Anvisa.

Em sua nova manifestação, a GGTPS destaca que a solicitação de ampliação excepcional do prazo de validade do produto Kit Molecular ZDC - Bio-Manguinhos está restrita aos lotes 209RA013Z, 209RA014Z, 209RA015Z, 209RA016Z, 209RA017Z, fabricados nas instalações do Centro Henrique Pena, conforme declarações apresentadas pela requerente, e que estão incluídos na relação de lotes dispostos no inventário do Ministério da Saúde (SEI 1394689).

A área assevera que o produto Kit Molecular ZDC - Bio-Manguinhos encontra-se devidamente regularizado junto à Anvisa, tendo o registro sido concedido com validade inicial de 12 meses, baseado em estudo de estabilidade acelerado. Posteriormente, o pedido de alteração da validade para 15 meses fora analisado e deferido, conforme expediente nº 0808004/21-6, protocolizado em 01/03/2021.

Aduz a GGTPS que, no pedido de alteração da validade, fora apresentado estudo em tempo real iniciado em outubro de 2019 e concluído em janeiro de 2021. De acordo com declaração exarada pelo Departamento de Garantia de Qualidade de Bio-Manguinhos (SEI 1394697), o lote 19ORA005Z utilizado no estudo de estabilidade em tempo real corresponde ao primeiro lote fabricado no Centro Henrique Pena. Tal informação teria o propósito de assegurar que o processo fabril realizado naquela instalação para o lote inicial, que foi parte do estudo de estabilidade, aplicar-se-ia aos demais lotes ali produzidos. Consta

no mesmo documento, a afirmativa de que as "mudanças implementadas após o início do estudo foram avaliadas e não possuem impacto na estabilidade do produto, desta forma, a produção dos lotes presentes no Ministério da Saúde estão em consonância com o estudo apresentado para fins de alteração de validade".

A GGTSP salienta, ainda, as motivações apontadas pelo Ministério da Saúde (SEI 1394689) quanto às particularidades do controle de estoque/demandas de produtos para arboviroses durante a pandemia de Covid-19. Nesse contexto, a área destaca que a presente situação deve ser observada como uma excepcionalidade, na qual o fabricante possui responsabilidade quanto as informações e qualidade do produto e se compromete com o acompanhamento do seu desempenho.

Por fim, a área ressalta que o atual estudo de estabilidade de 15 meses é a documentação comprobatória válida, para fins de registro, no que tange à qualidade do produto e a manutenção de suas características essenciais previamente estabelecidas. Destaca que não há no processo de registro do produto outras alterações posteriores que indiquem mudanças nas etapas fabris ou no produto, que por sua vez pudessem comprometer seu desempenho.

A GGFIS, por sua vez, informa que Bio-Manguinhos/Fiocruz possui certificação vigente de Boas Práticas de Fabricação de Produtos para Saúde. Adicionalmente, relata que foi identificada, no último ano, apenas uma medida sanitária, decorrente da não conclusão da validação de processo produtivo para os produtos IFI CHAGAS BIO MANGUINHOS e IFI LEISHMANIOSE HUMANA BIO MANGUINHOS<sup>[11]</sup>. Informa, ainda, que não existem dossiês de investigação sanitária em andamento para a unidade fabril, referentes a produtos para saúde, e nem outras medidas sanitárias para o produto objeto da solicitação.

A área destaca que Bio-Manguinhos/Fiocruz não apresentou plano de gerenciamento de risco específico para o produto em questão, mas declarou que "possui procedimento que contemple instruções específicas e que permite a rastreabilidade dos lotes comercializados de forma eficiente e aderente aos requisitos da Resolução RDC nº 16, de 28 de março de 2013".

Ademais, assevera que os documentos apresentados, embora contribuam para o gerenciamento do risco, limitam-se à codificação e dizeres de rotulagem dos produtos fabricados (identificação) e ao controle de expedição (rastreabilidade). Contudo, a área infere que a requerente possui controle de rastreabilidade para todos os lotes dos produtos envolvidos, apesar de não ter sido verificada a garantia da comunicação eficaz dessa excepcionalidade aos entes do sistema.

Por tal motivo, a GGFIS conclui, com base nos documentos apresentados, que Bio-Manguinhos/Fiocruz tem controle da identificação de seus produtos e capacidade efetiva de controlar sua rastreabilidade. A área salienta, entretanto, a importância da comunicação da excepcionalidade aos usuários, de forma a não gerar dúvidas sobre a real data de validade dos produtos. De acordo com a área, a entrega ao usuário de produtos com validade alegada (15 meses) distinta da que consta no rótulo (12 meses), sem uma eficaz comunicação dessa excepcionalidade aos entes do sistema, pode atrasar, ou mesmo interromper a distribuição dos kits, podendo, inclusive, levar ao seu descarte indevido.

Vale salientar que, ordinariamente, alterações do prazo de validade de produtos para diagnóstico *in vitro* passam a ter validade somente a partir da sua publicação em Diário Oficial da União, data em que podem ser implementadas nos produtos. Ou seja, não retroagem para produtos já importados ou fabricados.

Por tal motivo, e considerando todo o contexto da emergência de saúde pública

internacional decorrente do novo coronavírus, em dezembro de 2020, a Anvisa editou a Resolução de Diretoria Colegiada - RDC nº 445, que definiu os critérios e os procedimentos extraordinários e temporários para obtenção da anuência excepcional para aplicação retroativa de ampliação de prazo de validade de produtos para diagnóstico *in vitro* registrados conforme as disposições da RDC nº 348, de 2020.

Assim, a norma estabeleceu disposições gerais a serem observadas pelas empresas que apresentarem suas solicitações à Anvisa, aplicáveis apenas para produtos registrados conforme as disposições da RDC nº 348, de 2020, e que tenham tido a solicitação de alteração de prazo de validade aprovada, nos termos do §1º do artigo 12 da mesma norma.

Ressalte-se que se tratou de medida excepcional, extraordinária e temporária, adotada pela Anvisa com vistas ao enfrentamento da pandemia e que levou em consideração relevantes premissas, como a situação epidemiológica, com aumento significativo do número de casos da doença, a importância da testagem para o enfrentamento da pandemia, o fato de que se tratam de produtos regularizados na Anvisa, de fabricantes que possuem certificado de boas práticas de fabricação emitido pela Agência, como também o possível cenário de desabastecimento desse insumo. Considerou também que os dispositivos estabelecidos tiveram o propósito de mitigar o risco associado à medida excepcional proposta, com a devida responsabilização das empresas que submeterem seus pleitos para avaliação da Agência.

Destaca-se que ao pleito ora em análise não se aplicam as disposições da RDC nº 445, de 2020. Não obstante, dada a relevância da solicitação excepcional apresentada e o impacto para a saúde pública que pode decorrer da não utilização de tais produtos, entendeu-se oportuno avaliá-la conforme as disposições daquele normativo, ainda que o caso concreto não esteja enquadrado em seu escopo. Por esse motivo, a requerente fora diligenciada pela DIRE3 e apresentou as informações requeridas.

Do que fora relatado até o momento, saliento que a manifestação do Ministério da Saúde (MS), disposta no Ofício nº 66/2021/CGLAB/DAEVS/SVS/MS (SEI 1394689), assevera que, diante da situação da pandemia no país, a notificação e investigação de casos suspeitos das arboviroses e a demanda por exames laboratoriais para tais doenças haviam reduzido consideravelmente. Por tal motivo, e considerando a continuidade da pandemia, a pasta entende ser pertinente ajustar o cronograma para a reposição do quantitativo do produto Kit Molecular ZDC - Bio-Manguinhos armazenado em seu almoxarifado.

Dos lotes dispostos no documento “RELATÓRIO DE INVENTÁRIO DE MEDICAMENTO” (SEI 1394689) encaminhado pelo MS, destaca-se, como já apontado pela GGPS, que, nos termos da solicitação apresentada por Bio-Manguinhos, a presente análise está restrita aos lotes descritos na tabela abaixo, cujo conteúdo fora transscrito do disposto no Ofício nº 90/2021/DIBIO/FIOCRUZ/MS (SEI 1356071):

Lote	Solicitação da CGLAB para reposição	Data de vencimento original
209RA013Z	218 kits (10.464 reações)	28/02/2021
209RA014Z	216 kits (10.368 reações)	
209RA015Z	228 kits (10.944 reações)	
209RA016Z	231 kits (11.088 reações)	30/03/2021
209RA017Z	231 kits (11.088 reações)	
<b>TOTAL</b>	<b>1.124 kits (53.952 reações)</b>	

Considerando os subsídios trazidos pelas unidades organizacionais da Anvisa, ressalto que Bio-Manguinhos assegurou que é possível a aplicação retroativa do novo prazo

de validade aos lotes presentes no almoxarifado do MS. Com relação ao plano de gerenciamento de risco, destaco, como apontou a GGFIS, **a importância da comunicação da excepcionalidade aos usuários, de forma a não gerar dúvidas sobre a real data de validade dos produtos. Desse modo, entendo que a presente solicitação deve estar condicionada à execução de tal ação.**

Além disso, considerando outras solicitações excepcionais deliberadas por esta Anvisa, entendo, ainda, que **a autorização excepcional em tela deve estar condicionada à realização de análise de monitoramento para avaliação da especificidade e sensibilidade de todos os lotes dos produtos objeto da presente solicitação pelo Instituto Nacional de Controle de Qualidade em Saúde (INCQS)**, de modo a permitir o acompanhamento do desempenho dos lotes ao longo do período de validade estendida, possibilitando, dessa maneira, a adoção de medidas tempestivas em casos de falhas.

Para tanto, Bio-Manguinhos e o MS terão responsabilidade integral no fornecimento das amostras dos lotes ao INCQS, bem como dos insumos necessários para a realização das análises.

Ademais, entendo que no presente caso não deve ser realizado retrabalho com o intuito de reetiquetar o produto, diante da possibilidade de erros nesse processo. Por esse motivo, reitero a importância da realização de **comunicação eficiente aos usuários a respeito da presente excepcionalidade, de forma a não gerar dúvidas sobre a real data de validade dos lotes dos produtos.**

Deve-se salientar, ainda, que no presente caso todas as partes interessadas são entes públicos, sendo Bio-Manguinhos/Fiocruz o fabricante do produto, e o MS seu distribuidor, uma vez que os lotes do produto já se encontram em seu almoxarifado. Portanto, é possível inferir que existem indícios de que haverá o controle efetivo da qualidade do produto e de sua distribuição, uma vez que o fabricante está assumindo total responsabilidade pelo produto e por seu uso nas condições atuais. Ademais, como há apenas um distribuidor, é possível mitigar o risco de surgimento de dúvidas sobre a real data de validade dos lotes dos produtos, pressupondo que será adotada uma comunicação eficiente aos usuários a respeito da presente excepcionalidade, tanto por parte de Bio-Manguinhos/Fiocruz, como também pelo Ministério da Saúde.

Assevero, por fim, que foram ponderadas as condições epidemiológicas e sanitárias atuais, tendo-se chegado à conclusão que é favorável a relação risco/benefício da medida proposta, diante do risco inerente a tais produtos.

### 3. Voto

Diante de tudo o que foi exposto e considerando que se trata de insumo estratégico adquirido pelo Ministério da Saúde, o qual assumirá, em conjunto com o Instituto de Tecnologia em Imunobiológicos, da Fundação Oswaldo Cruz – Bio-Manguinhos/Fiocruz, a manutenção do desempenho e da qualidade do produto, além do seu monitoramento, e considerando a missão da Anvisa eo interesse da saúde pública, **manifesto-me FAVORÁVEL à autorização, em caráter excepcional, para ampliação retroativa do prazo de validade de 15 meses dos lotes 209RA013Z, 209RA014Z, 209RA015Z, 209RA016Z, 209RA017Z do produto para diagnóstico *in vitro* para Zika, Dengue e Chikungunya (Kit Molecular ZDC - Bio-Manguinhos), registrado na Anvisa com número 80142170032**, conforme solicitação apresentada por Bio-Manguinhos/Fiocruz.

Voto, ainda, que **a autorização excepcional em tela fique condicionada à realização de análises de monitoramento para avaliação da especificidade e**

**sensibilidade de todos os lotes dos produtos pelo Instituto Nacional de Controle de Qualidade em Saúde (INCQS), devendo Bio-Manguinhos/Fiocruz e o Ministério da Saúde fornecer as amostras dos lotes ao INCQS, bem como os insumos necessários para a realização das análises.**

**A requerente deve, ainda, assegurar a comunicação da autorização excepcional a todos os entes que sejam parte do mapa de distribuição dos produtos; a manutenção da rastreabilidade dos lotes dos produtos que venham a ser distribuídos; e as medidas a serem adotadas caso haja quaisquer indicativos de falhas do produto provenientes do seu monitoramento.**

**Por fim, Bio-Manguinhos/Fiocruz deve seguir integralmente as diretrizes estabelecidas nesse voto, bem como adotar medidas adicionais necessárias para fins da manutenção do perfil de qualidade e desempenho dos produtos.**

É o entendimento que submeto à apreciação e deliberação da Diretoria Colegiada por meio do Circuito Deliberativo.

---

[1] Resolução - RE nº 1.277, de 24 de abril de 2020



Documento assinado eletronicamente por **Cristiane Rose Jourdan Gomes, Diretor**, em 14/04/2021, às 17:19, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 6º, § 1º, do Decreto nº 8.539, de 8 de outubro de 2015  
[http://www.planalto.gov.br/ccivil\\_03/\\_Ato2015-2018/2015/Decreto/D8539.htm](http://www.planalto.gov.br/ccivil_03/_Ato2015-2018/2015/Decreto/D8539.htm).



A autenticidade deste documento pode ser conferida no site <https://sei.anvisa.gov.br/autenticidade>, informando o código verificador **1410576** e o código CRC **6719131E**.

---

Referência: Processo nº 25351.906153/2021-46

SEI nº 1410576