

VOTO Nº 109/2021/SEI/DIRE4/ANVISA

Processo nº 25351.912889/2021-53

Expediente nº 1933214/21-0

Analisa a solicitação de excepcionalidade a requisitos de Boas Práticas de Fabricação sujeita a aprovação prévia pela RDC nº 392/2020, protocolado pela empresa FRESENIUS KABI BRASIL LTDA.

Área responsável: GGFIS

Relator: Rômison Rodrigues Mota

1. Relatório

Trata-se de avaliação da solicitação de anuência de excepcionalidade a requisitos de Boas Práticas de Fabricação sujeita a aprovação prévia pela RDC nº 392/2020, protocolado pela empresa FRESENIUS KABI BRASIL LTDA - 49.324.221/0001-04, por meio do expediente Datavisa nº 1696235/21-9, na data de 03-05-2021.

A empresa relata que o produto biológico Idacio - adalimumabe (processo 25351.046537/2019-85) teve seu registro deferido em Agosto/2020. Na submissão inicial de Janeiro/2019, as especificações do insumo farmacêutico ativo estavam alinhadas com as especificações aprovadas na Europa naquele momento. No teste de biocarga, havia somente o teste de TAMC (contagem total de microrganismos aeróbios). Durante cumprimento da exigência nº 0167179/20-1, foram enviadas especificações do insumo farmacêutico atualizadas trazendo também TYMC (contagem total de fungos e leveduras). Estas novas especificações aprovadas pela ANVISA estão alinhadas com as especificações europeias, exceto pelo limite menor de espécies determinadas.

Devido à pandemia de Covid-19 a partir de março de 2020, o fabricante Merck Serono/Italia (local de desenvolvimento e controle de qualidade para o Idacio) esteve operando com mão de obra reduzida, tendo que priorizar atividades. A revalidação do teste de TYMC na substância ativa congelada (ao invés da execução do teste em 72 horas da produção) não foi considerada como prioridade naquele momento. Além disso, deu-se prioridade para acelerar o desenvolvimento do tocilizumabe, que está sendo avaliado como uma opção para o tratamento da Covid-19. Assim, um lote de insumo farmacêutico ativo de adalimumabe, fabricado e liberado em fevereiro/2019 (antes da aprovação do registro junto à ANVISA), contendo somente o teste de TAMC, foi usado para a produção de 3 lotes de produto terminado: Lotes BA069176, BA069423 e BA069605.

O produto Idacio (adalimumabe) é objeto de uma Parceria para o Desenvolvimento Produtivo (PDP), com a Biomanguinhos e Bionovis, a qual vai entrar agora em Fase III, com o fornecimento ao sistema público de saúde. Para cumprir o cronograma de lançamento do produto no Brasil, conforme as discussões em curso com o Ministério da

Saúde, a empresa precisa importar estes lotes de produto terminado fabricado com o insumo farmacêutico ativo com a especificação anterior (sem o teste de contagem total de fungos e leveduras). O produto fabricado com a especificação anterior possui exatamente a mesma qualidade, não trazendo nenhum risco adicional.

Dessa forma, a empresa solicita, em caráter excepcional, a permissão para importação destes 3 lotes de produto terminado, de modo a cumprir com o cronograma de lançamento do produto no Brasil.

2. Análise

Para subsidiar a análise do pleito, a Gerência Geral de Inspeção e Fiscalização Sanitária (GGFIS) e a Gerência Geral de Medicamentos e Produtos Biológicos (GGMED) manifestaram-se por meio da NOTA TÉCNICA Nº 261/2021/SEI/GIMED/GGFIS/DIRE4/ANVISA e do DESPACHO Nº 115/2021/SEI/GPBIO/GGMED/DIRE2/ANVISA, respectivamente. Passo então a destacar as principais considerações de cada área.

A GPBIO/GGMED informou que não há óbice ao pleito da empresa, mas entende que a avaliação de risco e emissão de parecer quanto ao pedido de excepcionalidade a requisitos de Boas Práticas de Fabricação sujeita a aprovação prévia pela RDC nº 392/2020 devem ser realizadas pela GGFIS.

Por sua vez, a GGFIS informou que a excepcionalidade em questão deve-se ao descumprimento do art. 13 da Resolução RDC nº 301, de 21 de agosto de 2019:

Art. 13. O Controle de Qualidade é a parte das BPF referente à coleta de amostras, às especificações e à execução de testes, bem como à organização, à documentação e aos procedimentos de liberação que asseguram que os testes relevantes e necessários sejam executados, e que os materiais não sejam liberados para uso, ou que produtos não sejam liberados para comercialização ou distribuição, até que a sua qualidade tenha sido considerada satisfatória.

Informou ainda, que a empresa encaminhou análise de risco, sob expediente SEI 1437086.

Inicialmente, a empresa alega que fungos e leveduras são capazes de crescer no mesmo meio de cultura que microrganismos aeróbios, quando em altas temperaturas. A Farmacopeia Brasileira 6ª edição, item 5.5.3.1.2, que trata da contagem do número total de micro-organismos mesófilos, descreve como determinar o número total de bactérias e fungos em produtos e matérias-primas não estéreis. Esse teste consiste na contagem da população de micro-organismos que apresentam crescimento visível, em até cinco dias, em Ágar caseína-soja a $(32,5 \pm 2,5)$ °C e em até sete dias, em Ágar Sabouraud-dextrose a $(22,5 \pm 2,5)$ °C.

No cenário apresentado pela empresa, mesmo que não houvesse a especificação para fungos e leveduras, a metodologia seria capaz de realizar a contagem total, contabilizando esses microrganismos. Logo, mesmo utilizando-se a primeira especificação aprovada, **é possível verificar a baixa probabilidade de contaminação do produto e da matéria-prima.**

Ainda, que o processo de fabricação da substância ativa e do produto acabado tenham sido desenhados para reduzir a carga microbiana, o tamanho usual de uma levedura é de 3-4 micrometros, sendo que a empresa utiliza filtros de 0,22 micra no processo de fabricação, ou seja, desde que íntegros, suficientes para reter leveduras, assegurando que

nenhuma levedura estará presente no produto final.

Por fim, considerando que os lotes sem o teste adicional de TYMC tem sido aprovados e utilizados para o tratamento de pacientes na União Europeia desde a aprovação do medicamento em abril/2019 e está atualmente sendo comercializado nesse países, sem que houvesse qualquer desvio de qualidade associado a este aspecto, a manifestação da Gerência de Produtos Biológicos, que entendeu não haver óbice ao pleito da empresa e que a empresa apresentou uma análise de risco, onde descreveu o baixo risco de contaminação do insumo farmacêutico ativo por fungos e leveduras, a GGFIS manifestou-se de forma favorável ao pleito.

Portanto, considerando o exposto, entendo que **os benefícios superam os riscos para a aprovação** da excepcionalidade.

3. Voto

Diante do exposto, **VOTO pela aprovação** do pleito de excepcionalidade, permitindo a importação dos lotes BA069176, BA069423 e BA069605 do produto biológico Idacio - adalimumabe.

Neste sentido, solicito inclusão em circuito deliberativo para decisão final pela Diretoria Colegiada da ANVISA.

Rômison Rodrigues Mota

Diretor Substituto

Quarta Diretoria



Documento assinado eletronicamente por **Romison Rodrigues Mota, Diretor Substituto**, em 20/05/2021, às 17:39, 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.



A autenticidade deste documento pode ser conferida no site <https://sei.anvisa.gov.br/autenticidade>, informando o código verificador **1457286** e o código CRC **4022ACF5**.