

**VOTO Nº 274/2020/SEI/DIRE4/ANVISA**

Processo nº 25351.939926/2020-90

Expediente nº 0079052/21-5

Analisa solicitação de excepcionalidade para liberação para o mercado de lotes do medicamento Concentrado Polieletrolítico para Hemodiálise (CPHD) - Fração Básica, antes da finalização do estudo da validação de limpeza das 3 (três) campanhas propostas em protocolo de validação.

Área responsável: GGFIS

Relator: Romison Rodrigues Mota

**1. RESUMO**

A empresa Farmace Indústria Químico-Farmacêutica Cearense Ltda (CNPJ: 06.628.333/0001-46) requereu pedido de excepcionalidade para liberação para o mercado de lotes do medicamento Concentrado Polieletrolítico para Hemodiálise (CPHD) - Fração Básica, antes da finalização do estudo da validação de limpeza das 3 (três) campanhas propostas no protocolo de validação 1288469, conforme explicitado no documento 1287616..

Considerando que os **benefícios superam os riscos** e o **impacto para a saúde pública** causado pela possível falta de acesso ao referido produto, **VOTO PELA APROVAÇÃO** do pleito de excepcionalidade da empresa, para liberação da **quantidade necessária** do medicamento CPHD - Fração Básica para as clínicas e hospitais das regiões Norte e Nordeste com **estoque crítico** até que a execução do 2º adendo do protocolo PV CPHD 010.20 B, datado de 28/12/2020, seja concluída e o relatório final emitido, com os resultados da validação satisfatórios e dentro dos valores estabelecidos no protocolo.

**2. RELATÓRIO**

A empresa Farmace Indústria Químico-Farmacêutica Cearense Ltda (CNPJ: 06.628.333/0001-46) requereu pedido de excepcionalidade para liberação para o mercado de lotes do medicamento Concentrado Polieletrolítico para Hemodiálise (CPHD) - Fração Básica, antes da finalização do estudo da validação de limpeza das 3 (três) campanhas propostas no protocolo de validação 1288469, conforme explicitado no documento 1287616, considerando a amostragem pelo método de swab.

Dos 33 lotes produzidos em campanha, conforme relatório CPHD 010.20 (1288472), a **empresa pede nesse momento que, para evitar desabastecimento, possa condicionalmente e de forma emergencial, ser liberada uma quantidade necessária para atendimento aos pacientes nas clínicas e hospitais com estoque em situação crítica.** As unidades remanescentes dos lotes, e demais lotes produzidos nas três campanhas permaneceriam bloqueados até a conclusão do 2º Adendo e emissão do relatório final de validação de limpeza.

**3. ANÁLISE**

Após reunião com a empresa (1265092), a Coordenação de Inspeção e Fiscalização de Medicamentos (COIME) elaborou o Parecer nº 23/2020/SEI/COIME/GIMED/GGFIS/DIRE4/ANVISA (1264311) e a Gerência de Inspeção e Fiscalização de Medicamentos e Insumos Farmacêuticos (GIMED) a Nota Técnica nº 447/2020/SEI/GIMED/GGFIS/DIRE4/ANVISA (1266017). Após a leitura desses documentos surgiram algumas dúvidas, para as quais a Quarta Diretoria instou a COIME/GIMED a se manifestarem, por meio do Despacho nº 2327/2020/SEI/DIRE4/ANVISA (1285330). Em resposta ao Despacho, a COIME elaborou a Nota Técnica nº 1/2021/SEI/COIME/GIMED/GGFIS/DIRE4/ANVISA (1285644).

Em decorrência dos argumentos expostos na Nota Técnica nº 447/2020/SEI/GIMED/GGFIS/DIRE4/ANVISA e no Parecer nº 23/2020/SEI/COIME/GIMED/GGFIS/DIRE4/ANVISA, a Quarta Diretoria enviou à empresa as correspondências eletrônicas 1285337 e 1285417, solicitando a documentação de gerenciamento de risco, atestando controle adequado dos riscos derivados do pleito ora em análise e a avaliação de risco que deu suporte à escolha da amostragem apenas por água de rinsagem no estudo de validação de limpeza.

Em resposta, a empresa enviou o e-mail 1287616, onde informou que já haveria um estudo de validação de limpeza para 3 campanhas de produção, concluído em 30/12/2020, no entanto sem considerar a amostragem por swab da máquina de envase, conforme solicitado pela GGFIS por e-mail em 24/12/2020 (1290191). Dessa forma, a empresa decidiu emitir um adendo ao protocolo original, complementando a validação de limpeza com adição de pontos de amostragem por swab para avaliação de bioburden com objetivo de gerenciar o desvio. Ressalta-se, que a empresa não apresentou a avaliação de risco que deu suporte à escolha da amostragem apenas por água de rinsagem no estudo de validação de limpeza.

A empresa informou que o adendo será executado em três campanhas adicionais de validação. Consequentemente, a conclusão do estudo/emissão do relatório final de validação de limpeza e liberação dos lotes que estava prevista para o final de dezembro de 2020 foi postergada para o final de janeiro de 2021.

Desta forma, para mitigação do risco ao paciente, a Farmace propõe liberar condicionalmente e de forma emergencial, a quantidade necessária para atendimento aos pacientes nas clínicas e hospitais com estoque em situação crítica. As unidades remanescentes dos lotes, e demais lotes produzidos nas três campanhas ficarão bloqueados até a conclusão do Adendo e emissão do relatório final de validação de limpeza.

Diante da nova informação prestada pela empresa sobre a conclusão do estudo de validação para 3 campanhas, a COIME/GIMED considerou fundamental a apresentação desse estudo e do Adendo 2 ao Protocolo de Validação (1288469) para subsidiar a análise do pleito. Portanto, a Quarta Diretoria encaminhou a correspondência eletrônica 1287620 à empresa com tal solicitação.

Em resposta, a empresa enviou duas correspondências eletrônicas (1290214 e 1290216), apresentando os estudos solicitados.

Após avaliação de toda documentação, a COIME/GIMED se manifestou por meio da Nota Técnica nº 3/2021/SEI/COIME/GIMED/GGFIS/DIRE4/ANVISA (1289878), realizando uma compreensiva análise benefício/risco do pleito ora avaliado, onde passo a citar as principais considerações técnicas:

**Considerando a sequência dos fatos já supracitados na presente NT é importante já se aprofundar em alguns pontos mais técnicos (vide abaixo):**

- a produção do produto em comento (fração básica) - da formulação ao envase - ocorre em **linha dedicada/exclusiva ao mesmo (linha A)**.
- A formulação do referido produto é composta de tão somente 8,4mg do sal em 100mL. **De acordo com a farmacopeia USP, tal sal é considerado solúvel em água.**
- Em literatura, consagrada, afeta às práticas e diretrizes para conduções de validações dos procedimentos de limpeza de equipamentos, numa escala de prioridade a técnica de

amostragem por "rinse" dever ser preterida em relação à técnica de amostragem por "swab".

**Destacamos que a diretriz geral que dita a predileção do uso do *swab* em relação ao rinse se assenta em alguns fatos técnicos (vide subitens abaixo/lista não exaustiva):**

- possibilidade de maior precisão, exatidão e reprodutibilidade do procedimento de remoção de possíveis resíduos remanescentes de produto, de gente de limpeza e até mesmo de microrganismo das superfícies de equipamentos limpos (cujos procedimentos de limpeza estejam sob validação);
- não assunção, quando da prática da técnica de amostragem por *swab*, de que a distribuição dos contaminantes seja homogênea, o que de fato não é, pois disso depende, por exemplo, a conformação e configuração dos equipamentos e até mesmo as características da formulação do resíduo/produto, cujos procedimentos de limpeza de equipamentos estão sob validações).

Ou seja, em linhas gerais, a prática do *swab* é sim mais confiável do que a prática da avaliação dos resíduos removidos por rinse. Contudo, como toda regra tem exceções, aqui não é diferente. Cabe destacar que, devido à conformação; ao tamanho; ao desenho; às dimensões e até mesmo dificuldade de acesso a determinados partes de certos equipamentos, não resta outra opção a utilização do método de amostragem por rinse, ainda que com todas as suas limitações (enfim, não devemos nos esquecer que todo processo/procedimento têm seus prós e contras; devendo prevalecer o estado da arte apenas no que aplicável ao mundo real).

Sem sombra de dúvidas, colocadas todas as ressalvas acima (que podem impossibilitar a adoção da técnica de amostragem por *swab*), em linhas gerais os equipamentos de envase, a depender do suas dimensões, configurações e desenhos apresentam inúmeras desafios e requerem muita engenhosidade por parte das empresas para a prática da amostragem pela técnica de "swab".

Sem pré-julgamento da sequência dos fatos, aqui cabe destacar que foi sim pertinente e assertivo o requerimento, por parte da área técnica (COIME) a apresentação de justificativa técnica (com base em uma análise de risco documentada) da não contemplação, num primeiro momento, da adoção da técnica de amostragem por *swab* nos exercícios de validação de limpeza dos procedimentos de limpeza da máquina de envase. Tal solicitação por parte da COIME foi sim válida, visto que no mínimo levou a empresa a melhor refletir; fazer adendo ao protocolo de validação; visitar e mapear o processo; registrar avaliações de risco (utilizando as ferramentas *HACCP* e *FMEA*) e descrever estratégias de controle que mitiguem os riscos de qualidade para o produto e de segurança para o paciente.

E colocadas as ponderações e avaliações técnicas constantes dos últimos sete parágrafos acima (construídas com subsídios de anos de prática de inspeções de BPF), com base na simplicidade da formulação do produto e a facilidade de limpeza/remoção do produto das superfícies dos equipamentos, é entendimento técnico da COIME que, muito provavelmente, no final do processo (ou seja, fechamento e aprovação do adendo do relatório de validação contemplando os resultados das amostragens de *swab* em posições específicas (à montante e justante) da máquina de envase a empresa chegue a conclusão de que os procedimentos de limpeza já sejam robustos o suficiente para não colocar os pacientes em um nível "inaceitável de risco".

É importante destacar aqui que, a avaliação/comentário constante do parágrafo anterior pauta-se no uso do "bom senso", ainda que não perdendo o norte de requisitos e diretrizes elementares das quaisquer boas práticas, seja de fabricação, seja de documentação ou de gerenciamento de risco. Afinal, é de inteira responsabilidade de qualquer empresa atuar de forma proativa no que tange ao gerenciamento dos riscos dos seus processos produtivos; dos seus produtos; da continuidade do seu negócio. E não esperar apontamentos por quaisquer órgãos de fiscalização. Para finalizar, em termos de inspeções e boas práticas de fabricação o que vale é que foi avaliado, evidenciado e documentado. Ou seja, caso a empresa tenha até pensado, mas não tenha registrado, não resta outra alternativa ao inspetor assumir que a empresa não realizou determinada avaliação.

Ainda que o produto CPHD (fração básica) em comento seja de uso em procedimentos críticos (diálise peritoneal e hemodiálise) e de alto risco para os pacientes, há que ressaltar que por critérios regulatórios, o mesmo não é considerado como um produto estéril, ainda que deva haver controles (e a empresa já o faz) da biocarga e de endotoxina para mitigação de riscos à saúde do paciente, que de praxe já esteja muito debilitada pelas enfermidades relacionadas.

**Abaixo listamos/reiteramos os "prós" que abonariam a concessão da excepcionalidade pleiteada pela empresa:**

- a solubilidade do ativo bicarbonato de sódio em água;
- a solubilidade e facilidade de oxidação do agente de limpeza hipoclorito de sódio em água/mediante aquecimento;
- a facilidade de limpeza/remoção tanto do resíduo do produto quanto do agente de limpeza;
- que a empresa realiza a sanitização da superfície dos equipamentos (após as limpezas) com álcool 70% (volátil);
- que nos exercícios de (re) validações dos procedimentos de limpeza dos equipamentos da linha A (três campanhas; onze lotes/campanha de 72h; tempo de sujo/limpo validados em 12 horas cada qual; que amostragens por rinse e swab em todos os equipamentos (com exceção da máquina de envase, na qual foi executado apenas amostragens por rinse) - que os resultados foram satisfatórios e não houveram desvios;
- que nos exercícios de (re) validações dos procedimentos de limpeza dos equipamentos da linha A, bem como na rotina de produção a empresa conduz os ensaios de controle de qualidade físico-químico (teor do ativo; pH; densidade) e microbiológico (biocarga e endotoxina); que tais ensaios já eram executados na rotina antes da referidas (re) validações - que os resultados foram satisfatórios e não houveram desvios;
- que os ensaios de biocarga da solução do produto (fração básica), durante as campanhas foram realizados antes e após a filtração 0,2µm (cuja finalidade é tão somente o controle da biocarga; já que tal produto não é clamado/requerido como "estéril") - que os resultados foram satisfatórios e não houveram desvios;
- que a empresa também conduziu os ensaios de endotoxina (antes e pós filtração 0,2µm) para cada um dos lotes das três campanhas (11 lotes/72horas); que tais ensaios já eram realizados na rotina de produção previamente às referidas (re) validações - que os resultados foram satisfatórios e não houveram desvios;
- considerando que os testes de integridade nos filtros 0,2µm (utilizados para a filtração da solução de formulação da fração A) foram executados a cada lote processado durante as três campanhas; que os referidos testes também já eram executados na rotina de produção previamente aos exercícios de (re) validações - que os resultados foram satisfatórios e não houveram desvios;
- considerando que os resultados das análises físico-químicas (teor; pH e densidade) e microbiológicas (biocarga e endotoxina), tanto de controle em processo quanto de liberação final de cada lote de cada uma das três campanhas foram satisfatórios e não houveram desvios;
- ainda que haja, por ventura, a liberação de unidades de lote com possíveis descumprimentos em termos de especificações dos parâmetros de qualidade do produto (microrganismo; endotoxina), é imprescindível destacar que nos procedimento de diálise peritoneal/hemodiálise, o produto CPHD entra em contato com o volume de água utilizado nos procedimentos mediante um aparato de **ultrafiltração** antes do contato com o corpo do paciente. Ou seja, tal praxe/procedimento, ainda que fora de controle da empresa FARMACE, uma vez de fato executado pelas clínicas/hospitais, configura-se em mais um ponto de mitigação de risco para os pacientes.

A COIME/GIMED informou ainda que a referida Nota Técnica foi elabora mediante holístico exercício de "avaliação de risco"/"gerenciamento de risco" ponderando/sopesando os prós e contras de cada um dos seguintes elementos e fatos:

- riscos de processo;
- riscos para o paciente diante do uso de um produto com qualidade não completamente assegurada ou a total ausência/disponibilidade de qualquer produto para o tratamento de doenças crônicas altamente debilitantes que pode até mesmo colocar o paciente em risco de morte em poucos dias (que demandam as execuções de diálise peritoneais e hemodiálises);

- cenário atual de desabastecimento/falta do produto CPHD em comento em clínicas e hospitais por ora supridas pela empresa Farmace desde 04/01/2021;
- a proatividade da empresa Farmace em tentar adquirir o produto de outros fornecedores/fabricantes no intuito cumprir as cláusulas contratuais de fornecimento com as instituições de saúde; ainda que impossibilidade de adquirir e suprir o produto a tempo (antes de 04/01/2021), devido à problemas logísticos advindos da extensão territorial do Brasil/Localização das plantas fabris/centros de distribuição das outras fabricantes; e até mesmo limitações da capacidade produtiva e o já empenho de parte do estoque das outras fabricantes a compromissos já assumidos frente a outros contratos comerciais
- uma validação de procedimentos de limpeza de equipamentos, dita sim, incompleta por falta de execução do procedimento de amostragem por *swab* tão somente na máquina de envase (vale lembrar que a empresa fizera, minimamente, as amostragens por *rinse*)
- simplicidade da formulação do produto;
- características e particularidades dos procedimentos de limpeza;
- facilidade de remoção de resíduos do produto;
- dedicação exclusiva do trem de equipamentos para a produção do produto (aqui automaticamente não há que se falar em risco de contaminação cruzada entre diferente produtos; o que sim poderia expor o paciente a um risco não aceitável);
- a racionalidade das estratégias de controle em processo [em relação a amostras do produto, como ensaios de biocarga e de endotoxina pré e pós filtração 0,2µm; quanto em relação a parâmetros críticos de processos auxiliares como teste de integridade de filtros 0,2µm (para fins de controle da biocarga)];
- as execuções dos ensaios de controle de qualidade (físico-químicos e microbiológicos) final para fins de liberação de cada lote do produto;
- que as metodologias analíticas para os ensaios físico-químicos e microbiológicos estão validadas;
- compromisso de liberar somente a quantidade essencial para o momento atual de emergência (e manter em quarentena o remanescente do total de 33 lotes das três campanhas até a conclusão dos estudos de amostragem por *swab*).

Por fim, considerando todo o racional técnico apresentado na Nota Técnica nº 3/2021/SEI/COIME/GIMED/GGFIS/DIRE4/ANVISA e que o cenário descrito não configura um risco em nível não aceitável para os pacientes frente às enfermidades que demandam suas submissões a procedimentos já considerados críticos e essenciais para a manutenção da vida (diálise peritoneal e hemodiálise), entendo que os possíveis **riscos sanitários mostraram-se mitigados**.

Passando a questão de desabastecimento alegado pela empresa, a GGFIS informou por meio da Nota Técnica nº 447/2020/SEI/GIMED/GGFIS/DIRE4/ANVISA e da Nota Técnica nº 1/2021/SEI/COIME/GIMED/GGFIS/DIRE4/ANVISA, que todas as empresas fabricantes do medicamento CPHD - Fração Básica foram notificadas e verificou-se, pelos dados apresentados, que não há desabastecimento de mercado a nível nacional, mas sim uma dificuldade logística local. A informação apresentada pela empresa Farmarin destaca um lapso temporal importante relativo a região Norte que pode ir de 7 a 24 dias, e na região Nordeste chegando até **16 dias**, em comparação com outras regiões, o que pode **certamente influir em prazos de entrega maiores**.

Adicionalmente, para ilustrar o risco de desabastecimento regional, cito o documento 1287250, onde foram apresentadas Comunicações (e-mails, Ofícios, etc.) de diversas clínicas e hospitais, que demonstram tal risco.

Dessa forma, entendo que apesar de não haver um desabastecimento a nível nacional, a ausência do fornecimento do referido produto para as regiões Norte e Nordeste pode afetar de maneira **crítica** a saúde dos usuários do serviço de hemodiálise, representando **risco de vida**.

Diante de todo o exposto, concluo que os **benefícios superam os riscos** no atendimento ao pleito de excepcionalidade.

4. **VOTO**

Considerando que os **benefícios superam os riscos** e o **impacto para a saúde pública** causado pela possível falta de acesso ao referido produto, **VOTO PELA APROVAÇÃO** do pleito de excepcionalidade da empresa, para liberação da **quantidade necessária** do medicamento CPHD - Fração Básica para as clínicas e hospitais com **estoque crítico** até que a execução do 2º adendo do protocolo PV CPHD 010.20 B, datado de 28/12/2020, seja concluída e o relatório final emitido, com os resultados da validação satisfatórios e dentro dos valores estabelecidos no protocolo.

Solicito inclusão em circuito deliberativo para decisão final à soberania da Diretoria Colegiada da ANVISA.

*(Assinado Eletronicamente)*

**Romison Rodrigues Mota**

Diretor Substituto

Quarta Diretoria



Documento assinado eletronicamente por **Romison Rodrigues Mota, Diretor Substituto**, em 07/01/2021, às 19:37, 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 **1278118** e o código CRC **88DBC3C6**.