



**MINISTÉRIO DA SAÚDE**  
**SECRETARIA DE CIÊNCIA, TECNOLOGIA E INSUMOS ESTRATÉGICOS**  
**DEPARTAMENTO DE ASSISTÊNCIA FARMACÊUTICA**  
Esplanada dos Ministérios, Bloco G, Ed. Sede, 8º Andar  
CEP: 70.058-900 - Brasília – DF

Nota Técnica n.º 214/2017/DAF/SCTIE-MS

Brasília, 19 de maio de 2015.

**ASSUNTO:** Informações a respeito da análise do produto L-Asparaginase/Leuginase®, realizada pelo Instituto Nacional de Controle de Qualidade em Saúde – INCQS da Fundação Oswaldo Cruz (FIOCRUZ).

Após reprovação pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária - ANVISA do pedido de registro do medicamento L-Asparaginase/Aginasa® feito pelo Laboratório Bagó do Brasil S.A. (Bagó), em 2014, e diante da impossibilidade técnica e jurídica de apresentar novos fatos capazes de comprovar a continuidade da condição de exclusividade na aquisição deste produto, o Departamento de Assistência Farmacêutica e Insumos Estratégicos do Ministério da Saúde (DAF/SCTIE/MS), em 2016, iniciou novo processo de aquisição do referido medicamento para abastecimento dos hospitais no Brasil, por dispensa com cotação internacional.

Ressalta-se que o processo seguiu a legislação vigente no que tange à aquisição, apresentando todos os requisitos exigidos pela ANVISA. O produto contratado por meio desse processo foi a Leuginase®, do laboratório Beijing SL Pharmaceutical Co. Ltd., para o qual foi solicitada, no dia 15 de março de 2017, em reunião do Ministério da Saúde e com entidades da área médica farmacêutica, a realização de análise laboratorial para caracterizar e quantificar o princípio ativo “L-Asparaginase” no lote do medicamento importado (Leuginase®).

Nesse sentido, o Ministério da Saúde (MS) solicitou ao Instituto Nacional de Controle de Qualidade em Saúde – INCQS, que é um dos laboratórios públicos nacionais pré-qualificados pela Organização Mundial da Saúde (OMS) como Laboratório de Controle de Qualidade de Produtos Farmacêuticos, a realização de ensaios para produto adquirido em 2017, Leuginase®.

X

Ressalta-se que, para a realização dos ensaios, o INCQS exigiu do MS o padrão do princípio ativo do produto Leuginase®, bem como frascos dos dois lotes do referido medicamento importado pelo MS e distribuídos aos hospitais brasileiros.

Cabe salientar que, para realização de ensaios farmacológicos com resultados confiáveis, é necessário que as normas de coleta das amostras definidas pela ANVISA sejam seguidas, de forma integral, respeitando-se os procedimentos pré-analíticos de coleta, conservação e transporte, assim como a necessidade de amostras para análise fiscal, contra-prova e testemunho.

Destaca-se que, conforme preconizado pelo Guia para Realização do Exercício de Comparabilidade para o Registro de Produtos Biológicos, o processo de fabricação para um produto biológico deve empregar ciência e tecnologia de ponta para se conseguir um produto de alta qualidade, que seja o mais semelhante possível ao seu comparador. Desta forma, a metodologia utilizada pelo INCQS é a adequada para análise de produto biológico, pois usou o padrão obtido do fabricante do produto Leuginase®, não cabendo ensaios de equivalência farmacêutica comparativa com outro medicamento, mesmo que também biológico.

Os resultados dos ensaios realizados com o produto adquirido em 2017, Leuginase®, datados de 09 de maio de 2017, foram encaminhados ao MS e estão transcritos na Tabela 1, abaixo.

Tabela 1. Resultados dos laudos de análise enviados pela FIOCRUZ ao Ministério da Saúde.

Nome do Teste (ensaio)	Leuginase Lote 2017010011 Laudo: 1076/1P:1/2017	Leuginase Lote 2016100101 Laudo: 1464/1P:0/2017	Aghusa Lote P140328A Laudo: 1445/1P:0/2017	Valor de referência
Identificação por SDS-PAGE	Resultado: Banda majoritária com peso molecular compatível ao da asparaginase proveniente de E. coli. Além desta banda majoritária, outras proteínas foram detectadas, apresentando pesos moleculares acima e abaixo do esperado para a asparaginase de E. coli.	Resultado: Banda majoritária com peso molecular compatível ao da asparaginase proveniente de E. coli. Além desta banda majoritária, outras proteínas foram detectadas, apresentando pesos moleculares acima e abaixo do esperado para a asparaginase de E. coli.	Resultado: Banda majoritária com peso molecular compatível ao da asparaginase proveniente de E. coli. Além desta banda majoritária, outras proteínas foram detectadas, apresentando pesos moleculares acima e abaixo do esperado para a asparaginase de E. coli.	Não se aplica.
Determinação de potência de atividade asparaginase	Resultado: 98,4% do declarado. Conclusão: Satisfatório.	Resultado: 108,1% do declarado. Conclusão: Satisfatório.	Resultado: 97,1% do declarado. Conclusão: Satisfatório.	(85%-115)% do declarado. Referência: <i>Pharmacopoeia of the People's Republic of China</i> . 10ª ed., 2010.
Identificação	Resultado: Foram	Resultado: Foram	Resultado: Foram	Não se aplica.

	encontrados fons precursores compatíveis com a asparaginase proveniente de <i>E. coli</i> , assim como outros fons precursores foram detectados, apresentando relação massa/carga diferente da esperada para a asparaginase proveniente de <i>E. coli</i> .	encontrados fons precursores compatíveis com a asparaginase proveniente de <i>E. coli</i> , assim como outros fons precursores foram detectados, apresentando relação massa/carga diferente da esperada para a asparaginase proveniente de <i>E. coli</i> .	encontrados fons precursores compatíveis com a asparaginase proveniente de <i>E. coli</i> , assim como outros fons precursores foram detectados, apresentando relação massa/carga diferente da esperada para a asparaginase proveniente de <i>E. coli</i> .	
Endotoxina Bacteriana	Resultado: >0,000125 e <0,00125 EU/UI de asparaginase. Conclusão: Satisfatório.	Resultado: >0,000125 e <0,00125 EU/UI de asparaginase. Conclusão: Satisfatório.	Resultado: <0,000125 EU/UI de asparaginase. Conclusão: Satisfatório.	< ou = 0,015 EU/UI de asparaginase. Referência: <i>Pharmacopoeia of the People's Republic of China. 10ª ed., 2010.</i>

Após criteriosa análise dos resultados apresentados nos laudos emitidos pelo INCQS conclui-se que o produto adquirido (Leuginase®) apresenta parâmetros ADEQUADOS para seu uso, pode-se também assegurar que o produto Leuginase® contém comprovadamente L-asparaginase e tem potência enzimática

Além disso, conforme hospitais que já usam o produto Leuginase® em vários estados brasileiros, este produto tem mostrado a ação terapêutica desejada, e os efeitos adversos observados não têm sido diferentes daqueles esperados para a L-asparaginase.

**RENATO ALVES TEIXEIRA LIMA**

Diretor

SIAPÉ 2326137

## Nota Informativa

### Coleta de Amostras para Análise Laboratorial

Trata-se de descritivo sobre processo de investigação de produtos sujeitos à vigilância sanitária, especificamente relacionada a etapa de coleta de amostras para análise laboratorial.

A análise laboratorial, juntamente com a inspeção, registro sanitário e a farmacovigilância (tecnovigilância, cosmetovigilância, hemovigilância, etc.), são um dos pilares da vigilância sanitária, subsidiando a Autoridade Sanitária no processo de tomada de decisão em relação a autorização ou a retirada de um medicamento do mercado.

Para que se possa realizar uma análise laboratorial e liberar um resultado confiável, são necessários que os procedimentos pré-analíticos, ou seja, coleta, conservação e transporte das amostras, sejam realizados de acordo com as normas que visam garantir a integridade das amostras. A coleta de amostras feita corretamente com a descrição clara do motivo, possibilita uma eficaz execução do controle de qualidade dos produtos no laboratório.

As análises laboratoriais podem ser divididas nas seguintes modalidades:

#### 1. Tipo de Análises Laboratoriais

##### Análise Fiscal

Para os medicamentos, insumos farmacêuticos, drogas, correlatos, cosméticos, produtos de higiene e saneantes, a análise fiscal é definida como "análise efetuada sobre os produtos submetidos ao sistema (...) em caráter de rotina, para apuração de infração ou verificação de ocorrência de desvio quanto à qualidade, segurança e eficácia dos produtos ou matérias-primas". Nestes casos, é necessário que a apreensão de amostras seja realizada em triplicata (uma vez que dela derivam às análises fiscais, contraprova e testemunho). Quando isto não é possível, aceita-se que seja realizada a coleta de amostra única, desde que comprovada a impossibilidade.

O prazo de análise laboratorial é de 30 (trinta) dias a contar da data do recebimento da amostra, salvo algum contratempo técnico justificado pelo laboratório.

De modo ideal, a coleta do produto ou substância consistirá na obtenção de amostra representativa do estoque existente, dividida em três partes, e tornada inviolável para que se assegurem as características de conservação e autenticidade. Uma delas, junto a uma via do Termo de Coleta, será entregue ao detentor ou responsável, a fim de servir como contraprova e as duas outras, imediatamente encaminhadas ao laboratório. Neste último caso, uma delas é dedicada a realização das análises fiscais e a outra para servir de testemunho (utilizada em caso de discordância entre o resultado analítico da análise fiscal e da contraprova). Cada invólucro deverá conter quantidades iguais de unidades, do mesmo lote e suficientes para a realização das análises, obedecendo às quantidades mínimas recomendadas conforme previstos em manuais de coletas dos Laboratórios Centrais - LACENS (artigos 33 do Decreto-Lei n.º 986/69 e 27 da Lei n.º 6.437/77). O termo de coleta deve informar se o produto está interdito, a causa da interdição e a suspeita de irregularidades.

A apreensão de amostras para efeito de análise fiscal, não será acompanhada da interdição do produto (art.23, inciso I, Lei nº 6.437/77). Serão executados flagrantes os indícios de alteração



ou adulteração do produto, hipótese em que a interdição terá caráter preventivo ou de medida cautelar e, ainda, a interdição do produto será obrigatória quando resultarem provadas, em análises laboratoriais ou no exame de processos, ações fraudulentas que impliquem em falsificação ou adulteração (art. 10, inciso II e III, Lei nº 6.437/77).

Quanto ao tempo de duração da interdição do produto e do estabelecimento, a medida cautelar confere um espaço de tempo necessário à realização de testes, provas, análises ou outras providências requeridas, não podendo, em qualquer caso, exceder o prazo de 90 (noventa) dias, findo o qual o produto ou o estabelecimento será automaticamente liberado (art. 23, § 4.º, Lei nº 6.437/77).

O resultado insatisfatório das análises fiscais, constante no laudo de análise, configura uma infração sanitária. Portanto em posse do laudo condenatório, o órgão de Vigilância Sanitária da Secretaria Estadual ou Municipal de Saúde deverá notificar o detentor ou o responsável do produto, enviando-lhe o laudo de análise.

#### Análise de Contraprova

É a análise efetuada na amostra que permanece sob a responsabilidade do detentor do produto, por solicitação do fabricante, no caso do mesmo discordar do resultado da análise fiscal de prova ao receber da Vigilância Sanitária das Secretarias Estaduais ou Municipais de Saúde a notificação de inconformidade do produto junto com o laudo de análise (§ 4º e 5º do art. 27º da Lei 6.437/1977).

Esta deve ser requerida ao órgão fiscalizador, através de solicitação escrita, que deverá ser acompanhado da explicação dos motivos que o levaram a solicitação da contraprova, em um prazo máximo de 10 dias, após o recebimento da notificação. O detentor do produto, na apresentação da defesa, deverá explicitar o motivo que o levou a requerer a contraprova, apresentar os laudos de controle de qualidade quando da sua liberação para consumo.

Caso o responsável pelo produto ou fabricante requerer a análise de contraprova, a Vigilância Sanitária das Secretarias Estaduais ou Municipais de Saúde deverá comunicar o laboratório. Cabendo ao laboratório comunicar o responsável pelo produto ou fabricante o dia e horário da pericia de contraprova.

A pericia de contraprova será efetuada no laboratório oficial que realizou a análise fiscal, com repetição exata da análise, na presença do perito indicado pela empresa, do seu detentor ou do representante legal da empresa e será registrada em ata. Deverá ser utilizada a mesma metodologia analítica da análise fiscal, salvo se houver concordância dos peritos quanto à adoção de outra metodologia. Serão realizados aqueles ensaios sobre cujos resultados a empresa fabricante tenha apresentado discordância justificada.

É de responsabilidade do detentor/fabricante/produzidor o transporte da amostra de contraprova até o laboratório.

O não comparecimento do perito acompanhado do representante legal da empresa, no dia e hora marcada, a análise de contraprova será realizada na presença de duas testemunhas e registrado em ata.

A cópia do laudo da análise de contraprova, acompanhada da respectiva ata, deverá ser enviada a cada um dos destinatários que receberam o laudo de análise fiscal que deu origem à pericia de contraprova.

#### Análise de Testemunho

É realizada quando há discordância entre os resultados da análise fiscal condenatória e da contraprova, o enseja recurso à autoridade competente, a qual determinará novo ensaio parcial, a ser realizado na segunda amostra em poder do laboratório.

#### Análise Fiscal de Amostra Única

Se a quantidade do produto não permitir a coleta da amostra em triplicata ou se a natureza do produto, devido à sua perecibilidade, determinar um prazo de validade menor que 30 dias, será realizada a análise fiscal de amostra única (§1º do artigo 27 da Lei nº 6.437/77).

A Vigilância Sanitária das Secretarias Estaduais ou Municipais de Saúde terá a responsabilidade de notificar o responsável do estabelecimento onde a amostra for coletada e o fabricante do produto, quando o estabelecimento estiver localizado na sua área de competência. A data a ser colocada na notificação, deverá obedecer à escala de programação agendada pelo laboratório.

A apreensão será feita em apenas um (01) invólucro, respeitando-se as mesmas características de inviolabilidade e segurança recomendada para análise fiscal e enviada ao Lacen, para realização da análise fiscal, na presença do representante legal da empresa e do perito pela mesma indicada (art. 33, §2.º, Decreto-Lei 986/69; art 27, §§ 1.º e 2.º, Lei n.º 6.437/77).

Na ausência do perito indicado pela empresa e do seu representante legal, desde que cientes da data e hora da análise marcada pelo laboratório, a análise fiscal em amostra única será realizada no dia e hora marcados, na presença de duas testemunhas e registrado em ata. No caso de conclusão insatisfatória, a empresa não terá direito a questionamento referente aos ensaios realizados.

No caso de alimentos perecíveis, a análise fiscal será realizada em amostra única, em um prazo que não poderá ultrapassar 24 (vinte e quatro) horas a contar da data do recebimento da amostra, salvo em casos de impedimento técnico justificado pelo laboratório.

É importante que no Termo de Apreensão de Amostras conste no campo de observações os dizeres: "AMOSTRA ÚNICA", além do preenchimento de todos os outros campos pertinentes.

#### Análise de Orientação

É realizada pelo laboratório, em comum acordo com os órgãos fiscalizadores, para atender programas federal, municipais e estaduais, com a finalidade de fornecer subsídios nos casos de monitoramento de produtos de interesse à saúde.

Como esta análise não está prevista na Legislação Sanitária a não ser, em consequência, realizada segundo amparo da lei, os resultados obtidos a não servirão para instaurar procedimentos fiscais. Entretanto, quando os resultados forem insatisfatórios, poderão servir para início de investigação de risco, desencadeando inspeção sanitária ou coleta de amostra fiscal, quando necessário.

Também é utilizada para elucidação de surtos de doenças transmitidas por alimentos e água, assim como atender às reclamações de consumidores, quando colhidas pela Vigilância Sanitária das Secretarias Estaduais ou Municipais de Saúde.

Nesta modalidade de análise a coleta de amostras proceder-se-á apenas em um envelope de coleta devidamente lacrado, acompanhado do Termo de Apreensão de amostras e demais documentações necessárias para que a amostra seja aceita para análise.

A análise para Instrução de Inquérito policial é um tipo de análise de orientação efetuada em produtos de interesse da vigilância para atender às demandas do Ministério Público, Promotoria e demais órgãos oficiais. Como estas análises não são encaminhadas através da Vigilância Sanitária

das Secretarias Estaduais ou Municipais de Saúde não seguem as regras estabelecidas no manual de coleta da Anvisa.

## 2. Amostragem

### Responsabilidades

A amostragem e envio de amostras ao laboratório é de responsabilidade dos órgãos de Vigilância Sanitária das Secretarias Estaduais ou Municipais de Saúde. Cabe ao laboratório receber, conferir a documentação e analisar o produto coletado. Dependendo da complexidade e capacidade analítica, o laboratório realizará os ensaios devidos, total ou parcialmente e/ou redistribuirá o produto a um laboratório competente do Sistema Nacional de Laboratórios de Saúde Pública - SISLAB.

### Amostra Única

É a amostra coletada em uma única parte, devido à natureza do produto, situação ou circunstância especial.

### Amostra em Triplicata

É a amostra composta por produtos do mesmo lote, apresentação e conteúdo, dividida em três embalagens denominadas de amostra de análise fiscal, contraprova e testemunho.

### Amostra de Análise Fiscal

É uma parte da amostra em triplicata, enviada ao laboratório, na qual é realizada a primeira análise.

### Amostra de Contraprova

É a parte da amostra em triplicata, em poder do detentor, destinada ao primeiro exame da parte de contraprova.

### Amostra de Testemunho

É a parte da amostra em triplicata, enviada ao laboratório, destinada ao segundo exame da parte técnica caso haja discordância entre a análise fiscal e a análise de contraprova.

## 3. Como realizar uma coleta de amostras:

Para a amostragem ser representativa, deve-se garantir no momento da coleta das unidades amostrais a mesma identidade, origem, marca, classificação, lote, data de fabricação e de validade. Para obtenção de amostra representativa do produto é recomendado:

- Colher a amostra de vários pontos do lote ou partida (parte superior, central e fundo) ou de vários recipientes quando o lote for composto por diversas embalagens;

- Produtos não homogêneos devem ser cuidadosamente misturados antes da tomada da amostra;
  - Tomar precaução para que a amostra seja semelhante, em qualidade, na totalidade da mercadoria, após ser cuidadosamente homogeneizada;
  - Quanto maior for a partida ou o lote, tanto maior o número de pontos a serem amostrados;
- A amostra retirada de um único ponto é casual e não permite avaliar a qualidade correspondente ao lote.

### Medicamentos, Produtos para Saúde, Cosméticos, Saneantes Domissanitários

No caso de análise fiscal, colher em triplicata, de modo que o conjunto de unidades amostrais, de cada modalidade de análise, seja multiplicado por três e acondicionadas em três invólucros (preferencialmente de material transparente) oficiais lacrados, íntegros e invioláveis, para cada seção a ser enviada. No caso de análise fiscal de "amostra única", deve-se colher acondicionadas em invólucro oficial lacrado, íntegro e inviolável.

Quando houver solicitação de análise de rotulagem de medicamentos, deve-se coletar uma embalagem com este propósito específico. Da mesma forma que para as demais análises, quando a finalidade for "fiscal", deve-se coletar três embalagens e proceder da mesma forma que qualquer outro medicamento.

#### 4. Embalagem e Envio das Amostras ao Laboratório

As amostras deverão ser encaminhadas ao laboratório em suas embalagens originais e acondicionadas em envelope oficial de coleta de amostras, devidamente identificado e lacrado.

O transporte e estocagem devem ser de acordo com a especificação do fabricante para o produto, quando o mesmo é exposto à venda. Se não existir nenhuma recomendação, armazenar e transportar em temperatura compatível com o produto. No caso de alimentos, não havendo nenhuma recomendação, armazenar e transportar na temperatura recomendada nas tabelas apresentadas acima.

No caso de produtos a granel, colher diretamente no envelope de coleta de amostras.

Quando o peso ou volume unitário não atingir o mínimo estabelecido, colher tantas unidades quantas forem necessárias do mesmo lote para a composição da amostra.

Nas coletas de amostras com embalagens grandes, como a de 20 litros de água mineral, no caso de não existir invólucros apropriados deve-se lacrar pelo menos o gargalo do recipiente, de modo a garantir a inviolabilidade desta parte da embalagem, observando no momento da coleta se existe algum vazamento ou rompimento do laço próprio do fabricante.

É conveniente o uso de caixas de papelão ou de isopor como embalagem para proteção da amostra e do envelope de coleta. Para material de envase de vidro ou plásticos, recomenda-se colocar flocos de isopor, espuma ou pedaços de papel, de modo a evitar quebras por atrito ou empilhamento errado. Tomar cuidado especial com transporte de frascos de líquidos cuja denúncia refere-se a vazamento, pois poderá danificar o invólucro oficial.

As amostras de produtos perecíveis, obrigatoriamente, deverão ser acondicionadas e transportadas em recipientes isotérmicos com gelo reciclável ou outra substância refrigerante, cuidando sempre para que não haja contato deste com as amostras.

Quando os produtos estiverem em embalagens muito grandes, que não possam ser transportadas, deve-se transferir porções do produto para embalagens limpas e não reutilizáveis, de preferência do mesmo material da embalagem original, secas, estéreis, de tamanho apropriado, a fim de evitar



vazamento, evitando-se ao máximo a manipulação o a exposição ambiental, mantendo-se o rótulo exigido (com exceção de produtos injetáveis).

Produtos como soluções parenterais de grande volume, desde que cada unidade tenha seu número de lote impresso na embalagem, podem ser encaminhados fora da caixa, porém, sempre que possível, enviar a embalagem externa do produto ou parte dela onde constem informações que permita rastrear o mesmo.

No caso de ampolas ou frascos que não possuam gravação de Número de lote, devem ser encaminhados dentro da caixa original do fabricante. Caso a embalagem não possa ser acondicionada no envelope de coleta, retira-se a quantidade necessária e recorta-se a embalagem onde constam os dizeres de rotulagem colocando-o dentro dos envelopes de coleta.

Para os produtos que acompanham diluentes (Ex.: suspensões injetáveis), colher nas mesmas quantidades dos frascos dos produtos.

As embalagens de alimentos coletadas para análise física e de orientação, deverão estar íntegras e conservando as características do fabricante.

Antes do envio, conferir o disposto no item 12.1 das documentações entregues no laboratório junto à amostra.

#### 5. Legislação Relacionada à Coleta para Análise Laboratorial

Resolução RDC nº 12/2001 da ANVISA- Regulamento Técnico para Critérios e Padrões Microbiológicos para Alimentos;

Lei nº 6360 de 23/09/76. Dispõe sobre a Vigilância Sanitária a que ficam sujeitos os Medicamentos, as Drogas, os Insumos Farmacêuticos e Correlatos, Cosméticos, Saneantes e Outros Produtos, e dá outras Providências.

Decreto nº 8.077 de 14/08/13. Regulamenta a Lei nº 6.360/76 que submete a sistema de vigilância sanitária os medicamentos, as drogas, os insumos farmacêuticos e correlatos, cosméticos, produtos de higiene, saneantes e outros;

Lei nº 6437 de 20/08/77. Configura infrações à legislação sanitária federal, estabelece as sanções respectivas, e dá outras providências.

Decreto nº 986 de 21/10/69. Institui normas básicas sobre alimentos.

Permanecemos à disposição para eventuais esclarecimentos.

Atenciosamente,

**Douglas Simões Costa Souto**  
Especialista em Regulação e Vigilância Sanitária  
GGFIS/ANVISA

De acordo,

**Marcelo Vogler de Moraes**  
Gerente-Geral de Inspeção e Fiscalização Sanitária  
GGFIS/ANVISA