

VOTO Nº 214/2023/SEI/DIRE4/ANVISA

Processo nº 25351.927170/2023-89

Expediente nº 1056589/23-0

Analisa a solicitação excepcional para importação do produto brivaracetam destinado aos participantes do "Programa de Fornecimento de Medicamento Pós-estudo com Brivaracetam", do patrocinador UCB Biopharma.

Solicitante: Pinex Comercial Importadora e Serviços Ltda.
CNPJ: 15.448.112/0001-87

Área responsável: Gerência-Geral de Inspeção e Fiscalização Sanitária (GGFIS)

Relator: Rômison Rodrigues Mota

1. Relatório

Trata-se da análise do pedido de excepcionalidade apresentado pela empresa Pinex Comercial Importadora e Serviços Ltda. alusivo à importação do medicamento brivaracetam, destinado aos participantes do "Programa de Fornecimento de Medicamento Pós-estudo com Brivaracetam", do patrocinador UCB Biopharma (SEI 2533255).

De acordo com o documento encaminhado pela requerente, o programa citado foi analisado e aprovado pela Anvisa por meio do ofício nº 0615919172/2017, expediente nº 0552714177, vinculado ao CE nº 284/2011, do processo nº: 25351.249594/2011-16, relacionado ao "Estudo de acompanhamento multicêntrico, aberto, para avaliar a segurança e a eficácia de longo prazo do brivaracetam usado como tratamento adjuvante em sujeitos a partir de 16 anos com epilepsia (N01379), extensão do estudo N01358".

Assevera a empresa que possui responsabilidades regulatórias e de importação e exportação do medicamento brivaracetam (pertencente a lista C1 da Portaria nº 344/1998) e/ou produtos necessários à condução do PTA supracitado desde 08/2023. Anteriormente, a Pinex Comercial Importadora e Serviços Ltda. possuía responsabilidades de importação e exportação do medicamento delegadas pela UCB Biopharma Ltda., CNPJ 64.711.500/0001-14. Com isso, desde 2021, a Pinex importa o medicamento seguindo o mesmo procedimento com LI pré-embarque e sempre com êxito nos processos. Ressalta que, ao todo, já foram realizadas 70 importações dessa maneira.

Porém, em dezembro de 2022, a empresa se deparou com uma situação incomum acerca desse programa.

Aduz que deram início a 8 processos de importação do medicamento brivaracetam para o PTA, dos quais todos obtiveram a LI pré-embarque autorizadas, porém, apenas 3 tiveram a LI deferidas pela PAFGRU. Os outros 5 processos (LI Nº: 22/3186196-0; 22/3186372-5; 22/3186485-3; 22/3205272-0; 22/3186586-8) foram colocados em exigência e fora solicitada a apresentação da Autorização Especial (AE). Informa que foi apresentada uma carta explicativa de que as importações tiveram como base as Resoluções de Diretoria Colegiada - RDC nº 38/2013 e nº 09/2015, que instruem que o documento de aprovação do programa (CE/CEE/DDCM) abrange a autorização para a entrada do produto de pesquisa no Brasil, em complemento ao Licenciamento de Importação. Porém, no dia 23/01/2023, os processos foram indeferidos e foi ordenada a devolução para a origem, conforme Termo de Interdição de nº 2231865868.

Com isso, a empresa solicitou uma reunião no parlatório com a participação da Gerência de Controle Sanitário de Produtos em Portos, Aeroportos, Fronteiras e Recintos Alfandegados (GCPAF) e com a Coordenação de Pesquisa Clínica em Medicamentos e Produtos Biológicos (COPEC), a fim de esclarecer o ocorrido, atender ao que está disposto na legislação e assim dar continuidade aos processos. A reunião solicitada ocorreu no dia 07/04/2023, na qual esteve presente apenas a GCPAF.

Na referida reunião, a empresa apresentou o cenário ocorrido das importações, conforme citado anteriormente e apresentaram também o fato sobre a solicitação de ampliação de atividades da empresa (processo nº 25351.620251/2018-93) para importar medicamentos controlados, em que foi exarada a seguinte exigência: "A empresa deverá apresentar novo Relatório de Inspeção que ateste que a empresa possui Laboratório de Controle da Qualidade conforme determina a RDC nº 670/2022."

Entretanto, visto que a importadora Pinex atua exclusivamente com importações para a finalidade de pesquisa clínica e programas assistenciais, a mesma não possui laboratório de controle de qualidade, uma vez que para importações desta finalidade não há necessidade de realização destes ensaios pela importadora. Neste parlatório, foi informado pela GCPAF que haveria uma conversa entre os departamentos da Anvisa, para que entrassem em consenso sobre o tema, porém a empresa afirma que não teve um retorno por parte da área.

A fim de compreender e buscar uma solução para a situação enfrentada, a empresa solicitou uma nova reunião no parlatório com as demais áreas que não puderam estar presentes na primeira oportunidade. A mesma foi realizada no dia 27/06/2023 e estiveram presentes representantes da GCPAF, COPEC, Gerência de Produtos Controlados (GPCON) e da Coordenação de Autorização de Funcionamento de Empresas (COAFE).

Naquela ocasião, fora esclarecido pela GPCON que seria realmente necessário que o laboratório obtivesse a AE, e

que essa pauta deveria ser apresentada à diretoria, devido a sua complexidade e especificidade, visto estar sendo tratada exclusivamente a atividade de importar para programas assistenciais e pesquisa clínica. Desse modo, a exigência de AFE/AE com o requisito obrigatório do laboratório próprio, afetaria todas as CRO e importadoras que atualmente realizam importações com essa finalidade, visto que nenhuma possui tal licença.

A empresa esclarece que está disposta a se adequar e obter a AFE/AE para importação de medicamentos especiais. No entanto, reconhece que o processo de adequação da empresa levará um tempo considerável, e que a empresa não pode, de forma alguma, deixar de suprir os pacientes para que não ocorra interrupção do seu tratamento, o que pode causar piora da doença, podendo gerar pensamentos suicidas, entre outros agravantes. Portanto, conforme orientado pelas unidades da Anvisa, a empresa solicita uma carta de excepcionalidade para importar medicamentos especiais para a finalidade exclusiva de pesquisa clínica e programas assistenciais para que, assim, os pacientes não fiquem desassistidos e que a empresa tenha tempo para a adequação.

É o relatório.

2. **Análise**

A fim de subsidiar a deliberação do pleito pela Diretoria Colegiada da Anvisa, houve a manifestação de diversas unidades organizacionais da Anvisa.

A Coordenação de Autorização de Funcionamento de Empresas (COAFE) se manifestou por meio da Nota Técnica nº 66/2023/SEI/COAFE/GGFIS/DIRE4/ANVISA (SEI 2548091). A área afirmou que a empresa Pinex Import & Service, CNPJ 15.448.112/0001-87, possui AFE e AE para distribuir medicamentos, incluindo os sujeitos a controle especial. Esclareceu, ainda, que, apesar de não ter atualmente dispensa de AFE para importação de medicamentos destinados a uso humano por circunstância de uso em estudos ou programas, foi proposta a inclusão de tal dispensa em processo regulatório que visa alterar a Resolução de Diretoria Colegiada - RDC nº 16/2014, a qual está atualmente na [Consulta Pública nº 1192 de 17/08/2023](#), e que pode vir a atender o caso ora em análise, quanto a necessidade de AFE. Quanto à necessidade de laboratório de controle de qualidade e a Notificação de Exigência Nº 5091424/22-3, esclareceu que a necessidade de laboratório de controle de qualidade para todas as importadoras de medicamentos está prevista no art. 7º da RDC nº 670/2022. Desse modo, caso a empresa verifique que atende a situação de dispensa de LCQ prevista em norma, deverá realizar tal apontamento por meio de cumprimento de exigência, conforme disposto no art. 7º, III da RDC nº 204/2005.

A Coordenação de Pesquisa Clínica em Medicamentos e Produtos (COPEC) emitiu a Nota Técnica nº 4/2023/SEI/COPEC/DIRE2/ANVISA (SEI 2548426), na qual teceu comentários sobre a RDC nº 9, de 20 de fevereiro de 2015, que

dispõe sobre o Regulamento para a realização de ensaios clínicos com medicamentos no Brasil e sobre a RDC nº 38, de 12 de agosto de 2013, que aprova o regulamento para os programas assistenciais, sem, no entanto, adentrar no mérito da excepcionalidade.

Da manifestação da área, destaca-se o que se segue. O detentor do processo de desenvolvimento clínico de medicamento (DDCM) pode terceirizar a atividade de importação dos insumos clínicos e, nesse caso, deve apresentar cópia do documento de delegação de responsabilidades de importação. A autoridade sanitária competente em exercício no local de desembarque do produto sob investigação verificará o cumprimento do atendimento às indicações de embalagem, transporte e armazenamento, de acordo com informações específicas no Comunicado Especial (CE), Comunicado Especial Específico (CEE) ou Documento para Importação (DI), subsidiariamente àquelas fornecidas pelo fabricante ou patrocinador. Informa que a RDC nº 38/2013 define o programa de Fornecimento de Medicamento pós-estudo (FMPE) como a disponibilização gratuita de medicamento aos sujeitos de pesquisa, aplicável nos casos de encerramento do estudo ou quando finalizada sua participação. Trata-se de programa que tem a finalidade de continuar fornecendo aos participantes de determinada pesquisa clínica o mesmo medicamento que estava sendo utilizado na pesquisa, mesmo após o seu encerramento, e desde que o participantes estejam se beneficiando do tratamento. No tocante à continuidade do fornecimento do medicamento experimental aos participantes, após o encerramento da pesquisa, configura-se como obrigatoriedade por parte do patrocinador do estudo e tem como justificativa aspectos éticos.

A Gerência de Controle Sanitário de Produtos em PAF (GCPAF), por meio da Nota Técnica nº 112/2023/SEI/PAFME/GCPAF/GGPAF/DIRE5/ANVISA (SEI 2550375) teceu considerações sobre os capítulos de importação da RDC nº 38/2013, RDC nº 09/2015 e RDC nº 81/2008. Relata que, a fim de harmonizar o entendimento quanto a necessidade de regularização das empresas importadoras de medicamentos sob pesquisa clínica e programas assistenciais, o PAFME havia realizado consulta técnica à COAFE em março/2021, que se manifestou por meio do Memorando nº 7/2021/SEI/COAFE/GGFIS/DIRE4/ANVISA (SEI 1360959). Desse modo, desde que fora recebida essa manifestação, o PAFME emitiu orientação para verificação da regularização dos importadores, quanto à AE, na importação de produtos sujeitos a controle especial. Assim, entendem que a presente importação não atende aos critérios da RDC nº 16, de 2014, e, conseqüentemente da RDC nº 81, de 2008.

Por sua vez, a Gerência de Produtos Controlados (GPCON) se manifestou por meio da Nota Técnica nº 42/2023/SEI/COCIC/GPCON/DIRE5/ANVISA (SEI 2553504). Em apertada síntese, fez considerações sobre o enquadramento do produto na Portaria SVS/MS nº 344/1998. Em relação aos medicamentos sujeitos a controle especial, a área esclarece que, para que um estabelecimento possa trabalhar com substâncias

sujeitas a controle especial, é necessária a obtenção de Autorização Especial, assim como exigido pelo artigo 4º da RDC nº 16/2014. Entende ainda que, em regra, cada uma das atividades a ser realizada deve ser estar descrita especificamente na AE da empresa.

Entretanto, continua a GPCON, conforme manifestado por meio do Despacho nº 321/2023/SEI/GPCON/DIRE5/ANVISA (SEI 2504057), constante do processo regulatório de revisão da RDC nº 16/2014, e já discutido com outras áreas afetas ao assunto, é entendimento da área técnica que, no caso específico da "AE - CONCESSÃO - LABORATÓRIOS OU INSTITUIÇÕES DE PESQUISA - EXCETO INDÚSTRIA E FARMÁCIA DE MANIPULAÇÃO" (código de assunto nº 70309), a concessão da Autorização Especial automaticamente já contemplaria a atividade de importar, ainda que não estivesse expressamente descrita no bojo da AE, tendo em vista que se trata de atividade inerente e auxiliar à pesquisa científica.

Por meio do referido Despacho a área sugeriu, ainda, que não somente a atividade de importação, bem como todas as atividades necessárias à realização da pesquisa, como algumas das previstas no Art. 2º da Portaria SVS/MS nº 344/1998 (extrair, produzir, fabricar, beneficiar, preparar, manipular, fracionar, importar, exportar, transformar, embalar, reembalar) envolvendo produtos controlados também fossem autorizadas no âmbito deste tipo de AE, sem a necessidade de autorização específica para cada atividade, e desde que devidamente justificado.

Por fim, conclui que é entendimento da GPCON que, no caso específico da "AE - CONCESSÃO - LABORATÓRIOS OU INSTITUIÇÕES DE PESQUISA - EXCETO INDÚSTRIA E FARMÁCIA DE MANIPULAÇÃO" (código de assunto nº 70309), **a concessão da Autorização Especial (AE) automaticamente já contemplaria a atividade de importar, ainda que não estivesse expressamente descrita no bojo da AE, tendo em vista que se trata de atividade inerente e auxiliar à pesquisa científica.**

Considerando as manifestações técnicas acostadas ao processo, faço breves considerações sobre o pleito em tela.

Inicialmente, destaco que o recorte da importação do referido produto se refere ao Programa de Fornecimento de Medicamento Pós-estudo com Brivaracetam do patrocinador UCB Biopharma, não sendo o mesmo importado para fins de comercialização.

O programa citado está vinculado ao CE nº 284/2011, relacionado ao estudo clínico para avaliar a segurança e a eficácia de longo prazo do brivaracetam, usado como tratamento adjuvante em sujeitos a partir de 16 anos com epilepsia.

Afirma a empresa que, desde 2021, a Pinex importa o medicamento seguindo o mesmo procedimento com LI pré-embarque e sempre com êxito nos processos. Ao todo, já foram realizadas 70 importações dessa maneira. Porém, em dezembro de 2022, a empresa se deparou com uma situação incomum acerca desse programa. Foi solicitado à empresa a apresentação da AE contemplando a atividade "importar", o que não ocorreu e

levou ao indeferimento de cinco LI.

Por outro lado, a solicitação de ampliação de atividades da empresa (processo nº 25351.620251/2018-93) para importar medicamentos controlados esbarra na exigência do ateste que a empresa deve possuir laboratório de controle da qualidade, conforme disposto na RDC nº 670/2022.

Assevera a empresa que ela atua exclusivamente com importações para a finalidade de pesquisa clínica e programas assistenciais, não possuindo laboratório de controle de qualidade, uma vez que, para importações desta finalidade, não há necessidade de realização destes ensaios pela importadora.

Duas reuniões foram realizadas por diferentes áreas técnicas da Anvisa, que indicaram a necessidade de solicitação do presente pleito de excepcionalidade.

Primeiramente, diante dos elementos juntados aos autos, é forçoso destacar que em determinado momento houve a alteração de entendimento da Anvisa, frente a necessidade da inclusão da atividade "importar" na AE de laboratórios ou instituições de pesquisa, considerando as importações já anuídas pela Agência para o referido estudo clínico e uso no programa de fornecimento pós-estudo. Ressalto que a empresa possui AE nº 1180851, com as atividades de armazenar, distribuir, expedir e exportar medicamentos controlados, conforme destacado nas Notas Técnicas exaradas pela COAFE e GPCON. Portanto, não estamos tratando da ausência da AE exigida pela Portaria SVS/MS nº 344/1998 e pela RDC nº 16/2014, mas, tão somente, da ausência da atividade "importar" na referida AE.

Para o cenário de produtos destinados a ensaios clínicos ou programas de fornecimento pós-estudo, a necessidade de inclusão das atividades na AE não parece ter uma justificativa sanitária razoável. Nessa linha, cito o Despacho nº 321/2023/SEI/GPCON/DIRE5/ANVISA (SEI 2504057):

No que se refere ao DESPACHO Nº 509/2023/SEI/COAFE/GGFIS/DIRE4/ANVISA (SEI 2503055), que trata sobre a possibilidade de importação por "Laboratórios ou Instituições de Pesquisa", a despeito do entendimento contido no Despacho nº 131/2023/SEI/COAFE/GGFIS/DIRE4/ANVISA (SEI 2281279), com a devida vênia, esta área técnica entende que o mais adequado seria que as instituições detentoras de AE - CONCESSÃO - LABORATÓRIOS OU INSTITUIÇÕES DE PESQUISA - EXCETO INDÚSTRIA E FARMÁCIA DE MANIPULAÇÃO (código de assunto nº 70309) pudessem realizar todas as atividades necessárias à realização da pesquisa, como algumas daquelas previstas no Art. 2º da Portaria SVS/MS nº 344/1998, se justificado (extrair, produzir, fabricar, beneficiar, preparar, manipular, fracionar, importar, exportar, transformar, embalar, reembalar) envolvendo produtos controlados, não somente a importação, tendo em vista que consideramos que são atividades inerentes e auxiliares à pesquisa científica.

Isto é importante, **pois não parece viável que uma instituição de pesquisa tenha que solicitar ampliação de uma determinada atividade a cada pesquisa que realiza, ou seja, cada projeto de**

pesquisa pode requerer diferentes atividades e estas, por sua vez, podem não ser mais necessárias no futuro. A dinâmica de uma instituição de pesquisa se difere de uma empresa que tem sua atividades bem estabelecidas e mais duradouras.

Além disso, compreende-se que a ampliação de atividades de uma Autorização deve se destinar à atividades que impactarão no mercado brasileiro, ou seja, no uso do produto pela população e por isso, necessita ser avaliada quanto a requisitos sanitários específicos para aquela atividade. No caso da pesquisa, **os produtos não serão distribuídos no mercado e portanto, sob a perspectiva dos controles especiais necessários a serem instituídos pela empresa, não haverá diferença, mantendo-se os mesmos requisitos de controle necessários para a concessão da AE, que são aqueles previstos na Portaria SVS/MS 344/98.**

Faz-se um paralelo com a Autorização Especial Simplificada para Instituição de Ensino e Pesquisa (AEP), prevista na RDC nº 659/2022. De posse da AEP, as instituições de ensino superior ou técnico, inclusive suas fundações de apoio, que atuem no âmbito estritamente acadêmico podem realizar todas as atividades com produtos controlados inerentes à pesquisa, levando em consideração o acima descrito. (grifo nosso)

Adicionalmente, a Nota Técnica nº 112/2023/SEI/PAFME/GCPAF/GGPAF/DIRE5/ANVISA reforça que a concessão da Autorização Especial (AE) automaticamente **já contemplaria a atividade de importar, ainda que não estivesse expressamente descrita no bojo da AE, tendo em vista que se trata de atividade inerente e auxiliar à pesquisa científica.**

Para corroborar com tal entendimento, está em curso o processo regulatório (SEI 25351.919209/2023-94) que tem o propósito de promover alterações pontuais da RDC nº 16/2014. Para tanto, a proposta normativa foi submetida à Consulta Pública nº 1.192, de 17 de agosto de 2023, que prevê a inclusão do art. 5º-A:

Art. 5º-A. Não é exigida a atividade de importar na AE das empresas detentoras de AE de Laboratório ou Instituição de Pesquisa para importação de produtos destinados exclusivamente para uso próprio nas atividades de pesquisa.

Ou seja, já há a intenção em não exigir mais tal comprovação. Ademais, após a entrada em vigor das alterações, a ideia é isentar de AFE a empresa que for realizar a importação de produtos destinados exclusivamente para ensaios clínicos, programa de acesso expandido, programa de uso compassivo e programa de fornecimento de medicamento pós-estudo, conforme proposta de alteração do art. 5º da RDC nº 16/2014:

Art. 5º Não é exigida AFE dos seguintes estabelecimentos, empresas ou atividades:

.....
VII - importar produtos destinados exclusivamente para ensaios clínicos, programa de acesso expandido, programa de uso compassivo e programa de fornecimento de medicamento pós-estudo, desde que a

empresa seja detentora de documento de caráter autorizador e necessário para a solicitação de importação, emitido pela Anvisa, necessário para a execução do determinado programa;

Quanto à exigência do laboratório de controle de qualidade em território nacional, nos termos da RDC nº 670/2022, é importante citar a definição de "importadora" constante na referida Resolução:

Art. 3º Para efeito desta Resolução, são adotadas as seguintes definições:

.....
II - importadora: empresa que detenha Autorização de Funcionamento (AFE) para atividade de importação de medicamentos junto à Anvisa, e **seja detentora do registro do medicamento no Brasil**, inclusive nos casos de importação terceirizada. (grifo nosso)

Ou seja, nesse caso, a norma dispõe que importadora se refere à empresa que realiza a **importação de medicamentos já registrados e não de produtos que estejam em etapa de investigação**.

Além disso, para corroborar com tal entendimento, cito, ainda, o art. 8º da RDC nº 670/2022:

Art. 8º O laboratório próprio da importadora situado em território nacional é responsável pela **realização de ensaios completos de controle de qualidade, em conformidade com o registro do medicamento na Anvisa**, para cada carga recebida, lote a lote, de todos os medicamentos importados. (grifo nosso)

Os ensaios de controle de qualidade devem ser realizados de acordo com o registro do medicamento, o que demonstra a aplicabilidade dos dispositivos da Resolução **apenas para medicamentos já registrados**.

Assim, é forçoso concluir que, para a concessão da atividade "importar" na AE de instituições que realizam **exclusivamente** importações para a finalidade de pesquisa clínica e programas assistenciais, **não é necessária a existência de um laboratório de controle de qualidade em território nacional**.

Por outro lado, há de se considerar o impacto na saúde dos sujeitos em pesquisa clínica pela interrupção do uso do medicamento experimental, diante da celeuma apresentada. Conforme assevera a empresa, tal interrupção pode causar piora da doença, podendo gerar pensamentos suicidas, entre outros agravantes.

Considerando os princípios da proporcionalidade e da razoabilidade da administração pública, sem deixar de observar o princípio da precaução, além dos argumentos técnicos expostos no processo, entendo que os benefícios se sobrepõe aos riscos para permitir que a empresa Pinex Import & Service realize a importação do produto brivaracetam, com finalidade exclusiva de atender os participantes do Programa de Fornecimento de Medicamento Pós-estudo, patrocinado pela empresa UCB Biopharma, sem que possua a atividade "importar" em sua AE.

Considerando ainda o princípio da isonomia, esse

entendimento deverá ser ampliado para todas as instituições/importadoras com **atividades exclusivas** para importações para suporte a pesquisa clínica e programas assistenciais, até que entrem em vigor as alterações propostas para a RDC nº 16/2014, objeto da Consulta Pública nº 1.192, de 17 de agosto de 2023.

3. **Voto**

Diante do exposto, **VOTO pela APROVAÇÃO** do pleito de excepcionalidade apresentado pela empresa Pinex Comercial Importadora e Serviços Ltda., CNPJ 15.448.112/0001-87, para realizar a importação do produto brivaracetam destinado aos participantes do Programa de Fornecimento de Medicamento Pós-estudo com Brivaracetam, sem a inclusão da atividade "importar" em sua Autorização Especial (AE).

Ademais, **VOTO** por ampliar esse entendimento a todas as instituições/importadoras com **atividades exclusivas** para importações para suporte a pesquisa clínica e programas assistenciais, até que entrem em vigor as alterações propostas para a RDC nº 16/2014.

É o voto que submeto à deliberação da Diretoria Colegiada da Anvisa, por meio do Circuito Deliberativo.

Rômison Rodrigues Mota

Diretor
Quarta Diretoria



Documento assinado eletronicamente por **Romison Rodrigues Mota, Diretor**, em 09/10/2023, às 10:44, 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 **2607391** e o código CRC **AA13FAF9**.

Referência: Processo nº
25351.927170/2023-89

SEI nº 2607391