

VOTO Nº 31/2023/SEI/DIRE4/ANVISA

Processo nº 25351.933370/2022-90

Expediente nº 0005058/23-6

Analisa a solicitação de excepcionalidade para a isenção de análise local de controle de qualidade para o produto SonoVue (hexafluoreto de enxofre).

Requerente: Bracco Imaging do Brasil Importação e Distribuição de Medicamentos Ltda. CNPJ 10.742.412/0004-01

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

Relator: Rômison Rodrigues Mota

1. **Relatório**

Trata-se da análise de pedido de excepcionalidade, protocolado pela empresa Bracco Imaging do Brasil Importação e Distribuição de Medicamentos Ltda., CNPJ 10.742.412/0004-01, para a isenção de análise local de controle de qualidade para o produto SonoVue (hexafluoreto de enxofre) (SEI 2147145).

Em apertada síntese, a empresa destaca a impossibilidade de registrar os meios de contraste como medicamento similar ou genérico, devido a ausência de um princípio ativo com ação terapêutica.

A empresa alega que os meios de contrastes radiológicos possuem inúmeras excepcionais quanto às normativas sanitárias no contexto brasileiro, que desmotiva sua real importância e enquadramento no que concerne à prevenção e identificação de males e doenças para, em seguida, continuar com o medicamento com efeito terapêutica ou até o procedimento cirúrgico. Para o bem-estar social e pela vertente do princípio da Isonomia, o CPC de 2015, alude sobre “paridade de tratamento em relação ao exercício de direitos e faculdades processuais”.

Art. 7º. É assegurada às partes paridade de tratamento em relação ao exercício de direitos e faculdades processuais, aos meios de defesa, aos ônus, aos deveres e à aplicação de sanções processuais, competindo ao juiz zelar pelo efetivo contraditório.

Nesse diapasão, a empresa entende que nenhuma parte poderá receber privilégios dentro do processo. Ressalta que existem normativas sanitárias que proporcionam privilégios com o intuito de fomentar o registro de biológicos, doenças raras e produtos de *Cannabis*, na qual suprime o controle de qualidade no Brasil, fazendo menção às respectivas RDC.

Ou então, permite a terceirização total ou parcial do controle de qualidade locais pelo importador, conforme alude a Resolução de Diretoria Colegiada - RDC nº 327/2019, art.

30, §1º, que concede a Autorização Sanitária para a fabricação e a importação, bem como estabelece requisitos para a comercialização, prescrição, a dispensação, o monitoramento e a fiscalização de produtos de Cannabis.

A empresa ainda destaca algumas particularidades relacionadas ao produto SonoVue:

- I - O produto, uma vez reconstituído, tem geração de microbolhas. É um produto único no mercado brasileiro, com excreção pela via pulmonar;
- II - Utiliza-se equipamentos e reagentes dedicados para realizar o controle de qualidade;
- III - Alto custo de manutenção e qualificação no Controle de Qualidade;
- IV - Técnicas e métodos analíticos com especificidades únicas em virtude da análise das microbolhas;
- V - Produto fabricado na Suíça e com alto custo de importação;
- VI - Há fatores que influenciam diretamente na disponibilidade no mercado para comercialização em tempo real, como os trâmites de fabricação e importação, tempo para realização da análise de CQ em território nacional (aproximadamente 15 dias) e o prazo de validade de 15 meses do produto.

Assim, a empresa apresenta uma proposta para legitimar a supressão do controle de qualidade no Brasil do referido produto. Resumidamente, pontua sobre a estratégia de implementação da qualificação de transporte para o Brasil, e sobre a adoção do procedimento de Termo de Guarda e Responsabilidade para o desembarço dos lotes de SonoVue, com a comercialização vinculada ao deferimento do respectivo Termo.

A empresa pressupõe que não existe equivalente farmacêutico (art. 3º, XXVII, da RDC nº 753/22) ao produto SonoVue no mercado brasileiro (enquadrado como medicamento novo) e considerando o Princípio da Igualdade e Isonomia, e como se trata de produto para fim diagnóstico que possui inúmeras particularidades, a empresa se compromete a manter o controle de qualidade pelo fabricante e a realizar a qualificação de transporte da rota aérea e/ou marítima internacionais, para propor a supressão do controle de qualidade no Brasil para este produto, através da apresentação do Relatório Sumário da qualificação de operação do sistema de transporte. Sempre assegurando, que serão respeitados os cuidados de armazenamento aprovados para este produto perante a Anvisa.

2. **Análise**

Com o intuito de subsidiar a análise do pleito por esta Diretoria, a Gerência-Geral de Medicamentos (GGMED) se manifestou por meio da Nota Técnica nº 274/2022/SEI/GGMED/DIRE2/ANVISA (SEI 2165198), enquanto a Gerência Geral de Inspeção e Fiscalização Sanitária (GGFIS) emitiu a Nota Técnica nº 405/2022/SEI/COIME/GIMED/GGFIS/DIRE4/ANVISA (SEI 2159037).

Na referida Nota Técnica, a GGMED teceu considerações importantes, as quais passo a destacar aqui.

A RDC nº 205/2017 estabelece procedimentos especiais em relação ao registro de medicamentos para tratamento de doenças raras. Esses procedimentos abrangem tanto uma análise mais célere, com prazos mais curtos, quanto a aceitação de provas por meio de termo de compromisso e a dispensa de provas de controle de qualidade do importador. Essas questões foram postas na referida normativa visando, essencialmente, promover o acesso de medicamentos à população com a urgência requerida para a

situação de doenças raras.

O princípio que motiva a dispensa do controle de qualidade em território nacional no caso de medicamentos enquadrados na RDC 205/2017 é principalmente devido ao fato de que, por serem medicamentos de baixa produção e de baixo consumo, seria economicamente inviável a instalação de estrutura para realização do controle de qualidade no Brasil; ademais, também em decorrência da produção baixa, tratam-se de poucos lotes produzidos por ano, e a cadeia de distribuição é muito mais definida. Por isso, em uma análise de benefício-risco, entendeu-se que seria mais importante dispensar o controle de qualidade mediante apresentação de dados de qualificação de transporte do que inviabilizar o registro destes medicamentos no País.

Portanto, a isenção do controle de qualidade pelo importador para doenças raras não se trata de *privilegio* para fomentar o registro de tratamentos para essa condição, como pontuado pela empresa, mas uma ponderação de risco-benefício em prol da garantia de acesso a medicamentos com baixa produção e consumo.

Adicionalmente, a RDC nº 268/2019, que dispõe sobre a terceirização de etapas de análises de controle de qualidade, traz um rol taxativo para a contratação parcial ou total dos serviços de terceiros para a realização dos ensaios de controle de qualidade:

Art. 4º É permitida a contratação parcial ou total dos serviços de terceiros para a realização dos ensaios de controle qualidade para os seguintes medicamentos:

I - dinamizados;

II - específicos, que contenham insumo farmacêutico ativo de origem animal ou vegetal; ou

III - fitoterápicos

Art. 5º É permitida a contratação parcial ou total dos serviços de terceiros para a realização dos ensaios de controle de qualidade dos demais medicamentos, nas seguintes condições:

I - para os contratos entre empresas fabricantes de medicamentos;

II - para os contratos entre importadoras e fabricantes, somente quando o fabricante do medicamento figurar como a empresa contratada;

III - medicamentos integrantes do componente especializado da assistência farmacêutica com aquisição centralizada pelo Ministério da Saúde;

IV - medicamentos de risco, conforme Norma de Referência- NR 32 do Ministério do Trabalho que dispõe sobre segurança e saúde no trabalho em serviços de saúde; V - medicamentos nanotecnológicos ou com sistemas terapêuticos implantáveis;

VI - medicamentos para doenças raras ou negligenciadas; ou

VII - ensaios para a quantificação de impurezas, microbiológicos ou determinação de microestrutura.

Parágrafo único. As empresas fabricantes de medicamentos citadas nos incisos I e II devem ser localizadas em território nacional.

Art. 6º Fica permitida a contratação dos serviços de terceiros em território estrangeiro para a realização dos ensaios de controle qualidade de medicamentos nacionalizados ou fabricados em território nacional quando a situação caracterizar:

I - a ausência ou a impossibilidade da realização do(s) ensaio(s) em território nacional; ou

II - grau de complexidade, especificidade, o(s) equipamento(s) ou a necessidade de recursos especializados para a(s) análise(s) laboratorial (ais).

(...)

Nesse sentido, cabe esclarecer que a permissão para terceirização parcial ou total do controle de qualidade dos produtos de Cannabis prevista pela RDC nº 327/2019 está em linha com o disposto para outros medicamentos específicos que contenham IFA de origem vegetal e fitoterápicos, conforme Art. 4º da RDC nº 268/2019, haja vista que o controle de qualidade dos produtos de Cannabis deve seguir o disposto nas normas destes tipos de medicamentos, como determinado nos artigos 26 e 27 da RDC nº 327/2019:

Art. 26. O controle de qualidade dos produtos de Cannabis contendo fitofármaco como ativo deve ser realizado conforme o disposto nas normas de medicamentos Específicos.

Art. 27. O controle de qualidade dos produtos de Cannabis contendo derivados vegetais como ativo deve ser realizado conforme o disposto nas normas para medicamentos

Fitoterápicos.

O produto SONOVUE do detentor BRACCO IMAGING DO BRASIL IMPORTAÇÃO E DISTRIBUIÇÃO DE MEDICAMENTOS LTDA, CNPJ 10.742.412/0004-01, encontra-se com o registro ativo na categoria contrastes radiológicos.

Conforme disposto na norma supracitada, para a terceirização do controle de qualidade pelo importador, a empresa deveria enquadrar o produto em uma das possibilidades descritas. Importante salientar que o Requerente não apontou claramente no pleito as limitações técnicas para a execução dos ensaios de controle de qualidade do contraste importado.

Em consulta ao último Histórico de Mudanças do Produto protocolado em 09/2022, sob expediente 4768412/22-7, os seguintes ensaios foram reportados pelo fabricante do medicamento:

a) Antes da Reconstituição: Aparência, Identificação e Teor de Hexafluoreto de Enxofre, Macrogol 4000, Diestearoilfosfatidilcolina, *Dipalmitoylphosphatidyl-glycerol sodium*, Ácido Palmítico, *Lyso phospholipids* (LSPC e LPPG), Ácido Esteárico, Água, Butanol Terciário, Integridade do Container, Esterilidade e Endotoxinas Bacterianas.

b) Após Reconstituição: Aparência (dissolução e *suspendability*), Tamanho de Partículas, pH, Concentração Volumétrica de Microbolhas e Distribuição do Tamanho das Bolhas.

Dentre os ensaios mencionados, apenas o referente a microbolhas foi destacado no pleito, havendo outros cujos princípios gerais são aplicados a produtos sem isenção de controle de qualidade pelo importador.

Em conclusão, considerando que a RDC nº 268/2019 traz um rol taxativo para a contratação parcial ou total dos serviços de terceiros para a realização dos ensaios de controle de qualidade e que não houve no pleito uma descrição clara pela Bracco Imaging do Brasil Importação e Distribuição de Medicamentos Ltda. dos fatores que impossibilitariam a realização de cada ensaio, a GGMed **não observou justificativa para interromper os testes de controle de qualidade em território nacional** para o produto SonoVue.

Em relação a manifestação da GGFIS, destaco os seguintes apontamentos.

De forma resumida, apresentou os requisitos dispostos na RDC nº 670/2022 referentes a obrigatoriedade da realização de análise de controle de qualidade em território nacional. Destaca que a requerente não apontou no pleito as limitações técnicas para a execução dos ensaios de controle de qualidade do produto SonoVue. Com isso, considera que faltam informações técnicas para a motivação do pedido de excepcionalidade.

Outrossim, destaca que a requerente, em sua tese regulatória, sequer menciona a RDC nº 670, de 2022. A falta da menção desta RDC limita a apreciação técnica da Anvisa para avaliar se a empresa atende ao preconizado em normativa vigente, bem como em qual condição se encontra o laboratório que realizará os ensaios de controle de qualidade. Ademais, não há informações suficientes que permita a eventual análise sobre a isenção da realização de ensaios completos de controle da qualidade para o produto SonoVue, previstos no art. 9º da RDC nº 670, de 2022.

Diante disso, a GGFIS sugeriu a manutenção da realização dos ensaios completos de controle de qualidade em território nacional para o produto SonoVue.

De forma complementar aos apontamentos feitos pela GGMed e GGFIS, faço as seguintes considerações.

Inicialmente, cumpre destacar que a proposta da empresa visa a não realização do controle de qualidade do produto SonoVue de forma permanente.

Adicionalmente, as justificativas apresentadas pela empresa não guardam uma relação direta com possíveis dificuldades na execução dos teste de controle de qualidade em território nacional, como, por exemplo, alguma dificuldade temporária na aquisição de reagentes e equipamentos ou aspectos logísticos. A empresa não apresentou qualquer

elemento concreto que comprove a dificuldade na realização das análises de controle de qualidade ou que seja capaz de configurar uma situação particular à empresa.

As ponderações relacionadas a concessão de privilégios a determinadas categorias regulatórias de produtos já foram amplamente debatidas na Nota Técnica nº 274/2022/SEI/GGMED/DIRE2/ANVISA.

A proposta de realização da qualificação de transporte para legitimar a supressão do controle de qualidade em território nacional já é uma boa prática adotada pelas empresas e exigida para a isenção da realização de ensaios completos de controle de qualidade dispostos no art. 8º da RDC nº 670/2022. Não só a qualificação de transporte é necessária, mas o monitoramento contínuo de temperatura e umidade ao longo do transporte, dentre outros critérios.

A empresa apresenta algumas características do produto SonoVue, mas sem necessariamente serem questões que se plicam exclusivamente a ele. Outras empresas que comercializam produtos importados também podem enfrentar dificuldades relacionadas a variação cambial, trâmites de fabricação/importação, tempo para realização de novo controle de qualidade em território nacional, especificidades técnicas do produto, alto custo de manutenção e qualificação no controle de qualidade, dentre outros.

Assim, a concessão da excepcionalidade, baseada apenas nas questões apontadas pela empresa, residiria em ação não isonômica com as demais empresas que possuem dificuldades semelhantes e, ainda assim, realizam o controle de qualidade em território nacional.

Por fim, as ações e controles propostos pela empresa para a mitigação do risco sanitário relacionado a não realização do controle de qualidade em território nacional, podem ser levados para uma discussão futura por ocasião da revisão da RDC nº 670/2022. Nesse sentido, entendo que a aprovação da excepcionalidade, de forma isolada ao referido produto, não seria uma medida isonômica.

3. **Voto**

Diante do exposto, **VOTO pela NÃO APROVAÇÃO** da solicitação apresentada pela empresa Bracco Imaging do Brasil Importação e Distribuição de Medicamentos Ltda., para a isenção de análise local de controle de qualidade para o produto SonoVue.

Encaminho a decisão final à soberania da Diretoria Colegiada da Anvisa, por meio do **Circuito Deliberativo**.

Rômison Rodrigues Mota

Diretor

Quarta Diretoria da Anvisa



Documento assinado eletronicamente por **Romison Rodrigues Mota, Diretor**, em 06/02/2023, às 15:45, 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 **2196631** e o código CRC **3EAA79E2**.

Referência: Processo nº 25351.933370/2022-90

SEI nº 2196631