

VOTO Nº 198/2024/SEI/DIRE4/ANVISA

Processo nº 25759.816833/2024-39

Expediente nº 1516788/24-9

Analisa solicitação excepcional para esgotamento de estoque de unidades do dispositivo médico "SISTEMA PECTUS", classe de risco III, tendo em vista que a empresa não solicitou a renovação do registro, por decisão comercial.

Requerente: Zimmer Biomet Brasil Ltda. CNPJ: 02.913.684/0001-48.

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 Zimmer Biomet Brasil Ltda., inscrita no CNPJ nº 02.913.684/0001-48, para esgotamento de estoque de unidades do dispositivo médico denominado "Sistema Pectus", classe de risco III, identificado pelo registro nº 80044680030, válido até 24/09/2024, em razão da empresa não ter solicitado sua renovação em tempo hábil, conforme estabelecido pelo art. 1º da Resolução da Diretoria Colegiada - RDC nº 250, de 2004 (SEI 3157092).

A empresa relata que não solicitou a revalidação do registro no prazo definido. motivada pela obsolescência do produto, programada para ocorrer em breve.

Nesse aspecto, destaca que o dispositivo médico

possui requisitos sanitários e de qualidade que o mantém seguro e eficaz para a sua comercialização, asseverando que:

- O estoque remanescente foi produzido dentro do prazo de validade do registro e de sua respectiva Certificação de Boas Práticas de Fabricação e Controle;
- O estoque remanescente foi devidamente importado pelo seu distribuidor no Brasil dentro do prazo de validade do registro e do Certificado de Boas Práticas de Fabricação e Controle;
- O estoque remanescente não se encontra com restrição de validade uma vez que o produto possui validade indeterminada devido à sua condição não estéril e matéria-prima estável; Trata-se de produto aprovado e liberado no seu processo produtivo, não possuindo erros ou falhas no produto final;
- Não é produto objeto de reclamação, ação de campo ou notificação devido à suspeita de falha na sua segurança e eficácia.

Desse modo, solicita o esgotamento do estoque remanescente do produto, conforme descrição a seguir, **até a finalização do seu estoque em território nacional**, sem ônus ao paciente ou usuário, já que o produto atende aos requisitos sanitários e de qualidade que garantem sua segurança e eficácia:

Descrição	Lote	Quantidade
ESTABILIZADOR ALONGADO PECTUS	J7362828	28
ESTABILIZADOR ALONGADO PECTUS	J7376850	1
ESTABILIZADOR ALONGADO PECTUS	J7393033	25
ESTABILIZADOR ALONGADO PECTUS	J7394092	25
ESTABILIZADOR ALONGADO PECTUS	J7414385	43
ESTABILIZADOR ALONGADO PECTUS	J7418808	21
ESTABILIZADOR ALONGADO PECTUS	J7424885	20
ESTABILIZADOR ALONGADO PECTUS	J7439166	47
ESTABILIZADOR ALONGADO PECTUS	J7486018	1
ESTABILIZADOR ALONGADO PECTUS	J7522744	2
ESTABILIZADOR ALONGADO PECTUS	J7572485	48
ESTABILIZADOR ALONGADO PECTUS	J7762040	48
ESTABILIZADOR ALONGADO PECTUS	J7762043	3
ESTABILIZADOR ALONGADO PECTUS	J7762049	48
ESTABILIZADOR ALONGADO PECTUS	J7766346	25
ESTABILIZADOR ALONGADO PECTUS	J7766348	21
ESTABILIZADOR ALONGADO PECTUS	J7203188	2
ESTABILIZADOR ALONGADO PECTUS	J7259773	28
ESTABILIZADOR ALONGADO PECTUS	J7262268	13
ESTABILIZADOR ALONGADO PECTUS	J7335808	14
ESTABILIZADOR ALONGADO PECTUS	J7424258	12
ESTABILIZADOR ALONGADO PECTUS	J7435777	2
ESTABILIZADOR ALONGADO PECTUS	J6503289	4
ESTABILIZADOR ALONGADO PECTUS	J6271802	1
ESTABILIZADOR ALONGADO PECTUS	J6854312	1
ESTABILIZADOR ALONGADO PECTUS	J7309745	18
ESTABILIZADOR ALONGADO PECTUS	J7253575	3
ESTABILIZADOR ALONGADO PECTUS	J7265699	1
ESTABILIZADOR ALONGADO PECTUS	J6513499	23
ESTABILIZADOR ALONGADO PECTUS	J7261427	16

É o relatório.

2. **Análise**

Em atenção ao pleito, a Gerência de Tecnologia de Materiais de Uso em Saúde (Gemat/GGTPS) informou que o produto SISTEMA PECTUS se enquadra na classe de risco III (alto risco), de acordo com a Resolução da Diretoria Colegiada - RDC

nº 751/2022, estando sujeito ao regime de registro. Destacou que o registro é concedido pela Anvisa mediante a comprovação de segurança e eficácia e a manutenção de conformidade perante as exigências previstas em Leis, normas e demais regulamentos aplicáveis aos fabricantes e importadores de dispositivos médicos, com o objetivo de proporcionar maior proteção à saúde da população em relação aos produtos comercializados.

Ressaltou que o registro sanitário confere direitos e obrigações aos fabricantes, tendo validade de 10 (dez) anos, contados a partir do dia da sua publicação no Diário Oficial da União, podendo ser revalidado sucessivamente por igual período, conforme dispõe o art. 11 da RDC nº 751/2022.

A Gemat/GGTPS recordou que a solicitação de revalidação do registro deve ser apresentada no prazo previsto no art. 1º da RDC nº 250/2004:

Art 1º A revalidação do registro deverá ser requerida com antecedência máxima de doze meses e mínima de seis meses do dia do vencimento do registro, considerando-se automaticamente revalidado, independentemente de decisão, se não houver sido esta proferida até o dia do término daquele.

§ 1º Será declarada a caducidade do registro do produto cuja revalidação não tenha sido solicitada no prazo referido no caput.

Não obstante a decisão da detentora em não renovar o registro por razões comerciais, observou que **o estoque remanescente dos produtos foi produzido no prazo de validade do registro e de sua respectiva Certificação de Boas Práticas de Fabricação, tendo sido devidamente importado pelo seu distribuidor no Brasil.** Ademais, o estoque remanescente não se encontra com restrição de validade, uma vez que o produto possui validade indeterminada devido à sua condição não estéril e matéria-prima estável. Trata-se de produto aprovado e liberado no seu processo produtivo, não possuindo erros ou falhas no produto final. Além disso, não é produto objeto de reclamação, ação de campo ou notificação devido à suspeita de falha na sua segurança e eficácia.

A Gerência destacou que o dispositivo de nome comercial SISTEMA PECTUS corresponde a um sistema formado por componentes implantáveis, complementares e compatíveis entre si, para atendimento a finalidade proposta (barra e estabilizador) e que, desse modo, a formação do sistema

obrigatoriamente necessita de todos os componentes citados, sendo que a falta de qualquer um dos componentes compromete a utilização do dispositivo médico.

Adicionalmente, a CPROD/GGFIS informou que, em pesquisa no sistema NOTIVISA, não foram identificados registros de eventos adversos ou queixas técnicas relacionadas ao produto e que também não há publicações de medidas preventivas e/ou cautelares da Anvisa em seu desfavor.

Desse modo, concluiu a CPROD/GGFIS que, sob a ótica puramente sanitária, não foi identificado no momento da análise incremento de risco decorrente do uso do produto SISTEMA PECTUS, registro nº 80044680030.

Por oportuno, cabe acrescentar que a Quarta Diretoria da Anvisa (DIRE4) encaminhou diligência à empresa, a fim de que se manifestasse em relação ao prazo pretendido para comercialização dos produtos. Em resposta, foi informado que serão necessários 2 (dois) anos para esgotamento das unidades remanescentes (SEI nº 3271607).

Considerando as informações apresentadas, observa-se que discussão em tela não se refere ao comércio de produto sem registro, mas sim, ao esgotamento do estoque de produtos que foram fabricados nas condições que foram avaliadas e aprovadas pela Anvisa. Trata-se, pois, de aplicação dos princípios da razoabilidade e proporcionalidade, uma vez que, em caso de negativa ao pedido ora em análise, a empresa deverá proceder com a destruição dos produtos, com conseqüente impacto ambiental que pode decorrer do processo de descarte de produtos, os quais, reitero, permanecem próprios ao uso.

Tais ponderações nos permitem refletir sobre a falta de razoabilidade em determinar a destruição de dispositivos médicos que estão sob guarda da empresa e que se encontram aptos, do ponto de vista sanitário, ao consumo, especialmente quando consideramos que, em outras situações, como nos casos de transferência de titularidade, a comercialização de produtos contendo o número do registro cancelado é permitida por um período determinado.

Seguindo esse entendimento e considerando o interesse público, a Diretoria Colegiada da Anvisa (Dicol) emitiu decisões favoráveis a pedidos de esgotamento de estoque em situações semelhantes a que está em discussão, a saber:

- Circuito Deliberativo (CD) 286/2021, de 31/3/2021

- (1396106), nos termos do Voto nº 46/2021/SEI/DIRE4/ANVISA (1375156);
- Circuito Deliberativo (CD) 292/2021, de 5/4/2021 (1396817), nos termos do Voto nº 42/2021/SEI/DIRE4/ANVISA (1365785);
 - Circuito Deliberativo (CD) 296/2021, de 5/4/2021 (1396850), nos termos do Voto nº 51/2021/SEI/DIRE4/ANVISA (1376836);
 - Circuito Deliberativo (CD) 308/2021, de 8/4/2021 (1405847), nos termos do Voto nº 61/2021/SEI/DIRE4/ANVISA (1387966);
 - Circuito Deliberativo (CD) 309/2021, de 8/4/2021 (1405882), nos termos do Voto nº 67/2021/SEI/DIRE4/ANVISA (1395870);
 - Circuito Deliberativo (CD) 563/2021, de 18/6/2021 (1500497), nos termos do Voto nº 126/2021/SEI/DIRE4/ANVISA (1484087);
 - Circuito Deliberativo (CD) 785/2021, de 19/08/2021 (1576811), nos termos do Voto nº 149/2021/SEI/DIRE4/ANVISA (1557667);
 - Circuito Deliberativo (CD) 830/2021, de 30/8/2021 (1587574), nos termos do Voto nº 161/2021/SEI/DIRE4/ANVISA (1576375);
 - Circuito Deliberativo (CD) 933/2021, de 28/9/2021 (1627190), nos termos do Voto nº 174/2021/SEI/DIRE4/ANVISA (1603789);
 - Circuito Deliberativo (CD) 955/2021, de 4/10/2021 (1626315), nos termos do Voto nº 185/2021/SEI/DIRE4/ANVISA (1618650);
 - Circuito Deliberativo (CD) 956/2021, de 4/10/2021 (1626624), nos termos do Voto nº 186/2021/SEI/DIRE4/ANVISA (1619024);
 - Circuito Deliberativo (CD) 985/2021, de 4/10/2021 (1632308), nos termos do Voto nº 175/2021/SEI/DIRE4/ANVISA (1617554);
 - Circuito Deliberativo (CD) 1.008/2021, de 15/10/2021 (1639817), nos termos do Voto nº 192/2021/SEI/DIRE4/ANVISA (1627875);
 - Circuito Deliberativo (CD) 1.009/2021, de 15/10/2021 (1645335), nos termos do Voto nº 187/2021/SEI/DIRE4/ANVISA (1619423);
 - Circuito Deliberativo (CD) 1.010/2021, de 15/10/2021 (1645416), nos termos do Voto nº 194/2021/SEI/DIRE4/ANVISA (1629137);

- Circuito Deliberativo (CD) 1.018/2021, de 18/10/2021 (1647487), nos termos do Voto nº 191/2021/SEI/DIRE4/ANVISA (1624406);
- Circuito Deliberativo (CD) 1.087/2021, de 11/11/2021 (1674426), nos termos do Voto nº 214/2021/SEI/DIRE4/ANVISA (1662479);
- Circuito Deliberativo (CD) 5/2022, de 4/1/2022 (1734444), nos termos do Voto nº 252/2021/SEI/DIRE4/ANVISA (1722472);
- Circuito Deliberativo (CD) 54/2022, de 19/1/2022 (1753057), nos termos do Voto nº 5/2022/SEI/DIRE4/ANVISA (1734137);
- Circuito Deliberativo (CD) 83/2022, de 27/1/2022 (1761985), nos termos do Voto nº 14/2022/SEI/DIRE4/ANVISA (1749470);
- Circuito Deliberativo (CD) 205/2022, de 24/2/2022 (1797556), nos termos do Voto nº 33/2022/SEI/DIRE4/ANVISA (1788629);
- Circuito Deliberativo (CD) 207/2022, de 25/2/2022 (1797560), nos termos do Voto nº 20/2022/SEI/DIRE4/ANVISA (1786500);
- Circuito Deliberativo (CD) 234/2022, de 07/3/2022 (1805447), nos termos do Voto nº 39/2022/SEI/DIRE4/ANVISA (1793273);
- Circuito Deliberativo (CD) 544/2022, de 19/5/2022 (1903145), nos termos do Voto nº 68/2022/SEI/DIRE4/ANVISA (1850267);
- Circuito Deliberativo (CD) 556/2022, de 24/05/2022 (1908009), nos termos do Voto nº 85/2022/SEI/DIRE4/ANVISA (1897030);
- Circuito Deliberativo (CD) 558/2022, de 24/5/2022 (1908368), nos termos do Voto nº 86/2022/SEI/DIRE4/ANVISA (1898229);
- Circuito Deliberativo (CD) 706/2022, de 13/7/2022 (1974915), nos termos do Voto nº 103/2022/SEI/DIRE4/ANVISA (1936284);
- Circuito Deliberativo (CD) 37/2023, de 11/1/2023 (2218685), nos termos do Voto nº 5/2023/SEI/DIRE4/ANVISA (2208029);
- Circuito Deliberativo (CD) 40/2023, de 11/1/2023 (2217202), nos termos do Voto nº 6/2023/SEI/DIRE4/ANVISA (2208164);
- Circuito Deliberativo (CD) 137/2023, de 8/2/2023 (2255842), nos termos do Voto nº

- 21/2023/SEI/DIRE4/ANVISA (2244201);
- Circuito Deliberativo (CD) 148/2023, de 13/2/2023 (2261926), nos termos do Voto nº 7/2023/SEI/DIRE4/ANVISA (2209484);
 - Circuito Deliberativo (CD) 315/2023, de 28/3/2023 (2322350), nos termos do Voto nº 22/2023/SEI/DIRE4/ANVISA (2229996);
 - Circuito Deliberativo (CD) 546/2023, de 6/6/2023 (2431781), nos termos do Voto nº 92/2023/SEI/DIRE4/ANVISA (2356235);
 - Circuito Deliberativo (CD) 1.004/2023, de 28/09/2023 (2616710), nos termos do Voto nº 210/2023/SEI/DIRE4/ANVISA (2600987);
 - Circuito Deliberativo (CD) 1.021/2023, de 06/10/2023 (2630674), nos termos do Voto nº 211/2023/SEI/DIRE4/ANVISA (2602826);
 - Circuito Deliberativo (CD) 1.228/2023, de 4/12/2023 (2709375), nos termos do Voto nº 252/2023/SEI/DIRE4/ANVISA (2673458);
 - Circuito Deliberativo (CD) 1.289/2023, de 11/12/2023 (2732551), nos termos do Voto nº 266/2023/SEI/DIRE4/ANVISA (2699457);
 - Circuito Deliberativo (CD) 63/2024, de 29/01/2024 (2796508), nos termos do Voto nº 14/2024/SEI/DIRE4/ANVISA (2764919);
 - Circuito Deliberativo (CD) 64/2024, de 29/01/2024 (2796637), nos termos do Voto nº 13/2024/SEI/DIRE4/ANVISA (2764838);
 - Circuito Deliberativo (CD) 65/2024, de 29/01/2024 (2796851), nos termos do Voto nº 15/2024/SEI/DIRE4/ANVISA (2765454);
 - Circuito Deliberativo (CD) 218/2024, de 28/02/2024 (2845097), nos termos do Voto nº 44/2024/SEI/DIRE4/ANVISA (2808238);
 - Circuito Deliberativo (CD) 235/2024, de 01/03/2024 (2849236), nos termos do Voto nº 36/2024/SEI/DIRE4/ANVISA (2801165);
 - Circuito Deliberativo (CD) 416/2024, de 12/04/2024 (2920305), nos termos do Voto nº 79/2024/SEI/DIRE4/ANVISA (2890931).
 - Circuito Deliberativo (CD) 760/2024, de 9/7/2024 (3072948) , nos termos do Voto nº 93/2024/SEI/DIRE4/ANVISA (2911300);
 - Circuito Deliberativo (CD) 520/2024, de 2/5/2024

- (2953820), nos termos do Voto nº 96/2024/SEI/DIRE4/ANVISA (2915589);
- Circuito Deliberativo (CD) 794/2024, de 15/7/2024 (3080011) , nos termos do Voto nº 144/2024/SEI/DIRE4/ANVISA (3015960);
 - Circuito Deliberativo (CD) 754/2024, de 9/7/2024 (3073049), nos termos do Voto nº 154/2024/SEI/DIRE4/ANVISA (3036272);
 - Circuito Deliberativo (CD) 743/2024, de 3/7/2024 (3055533) , nos termos do Voto nº 155/2024/SEI/DIRE4/ANVISA (3042141);
 - Circuito Deliberativo (CD) 785/2024, de 12/7/2024 (3078046) , nos termos do Voto nº 165/2024/SEI/DIRE4/ANVISA (3059373);
 - Circuito Deliberativo (CD) 798/2024, de 16/7/2024 (3082272), nos termos do Voto nº 170/2024/SEI/DIRE4/ANVISA (3070669);
 - Circuito Deliberativo (CD) 797/2024, de 16/7/2024 (3082258), nos termos do Voto nº 171/2024/SEI/DIRE4/ANVISA (3070809);
 - Circuito Deliberativo (CD) 874/2024, de 5/8/2024 (3112400), nos termos do Voto nº 179/2024/SEI/DIRE4/ANVISA (3091732);
 - Circuito Deliberativo (CD) 938/2024, de 9/8/2024 (3124097), nos termos do Voto nº 177/2024/SEI/DIRE4/ANVISA (3087943);
 - Circuito Deliberativo (CD) 981/2024, de 23/8/2024 (3149971) , nos termos do Voto nº 185/2024/SEI/DIRE4/ANVISA (3118086);
 - Circuito Deliberativo (CD) 1.084/2024, de 19/9/2024 (3197777), nos termos do Voto nº 158/2024/SEI/DIRE4/ANVISA (3049326);
 - Circuito Deliberativo (CD) 1.225/2024, de 22/10/2024 (3258621), nos termos do Voto nº 186/2024/SEI/DIRE4/ANVISA (3124512);
 - Circuito Deliberativo (CD) 1.226/2024, de 22/10/2024 (3258632), nos termos do Voto nº 194/2024/SEI/DIRE4/ANVISA (3153852).

Dessa forma, considerando que o pleito não guarda relação com incremento de risco sanitário, além dos princípios da razoabilidade e proporcionalidade que regem a administração pública, entendo que os benefícios superam os riscos para sua aprovação.

De todo modo, resta a preocupação quanto ao fato de que a disponibilização dos dispositivos médicos no mercado possa incorrer em confusão de profissionais de saúde, pacientes e agentes de fiscalização, posto que, ao confrontar o número de registro/cadastro/notificação impresso na embalagem com aquele disponibilizado no site desta Agência, a situação encontrada será a de que o registro está cancelado, o que poderia suscitar, inclusive, a hipótese de que se trata de produto falsificado.

Por essa razão, vislumbro que a comercialização de produtos em tal situação somente será possível caso esteja associada a planos de mitigação de risco para evitar equívocos como os mencionados, sendo essa opção preferível à hipótese de destruição dos equipamentos.

Ademais, corroboro com o destaque feito pela unidade administrativa responsável pelo registro do produto na Anvisa, Gemat/GGTPS, de que se trata de um sistema de componentes, os quais não podem ser comercializados individualmente.

Por fim, recordo que o cancelamento do processo de regularização de um produto junto à Anvisa não exime a empresa (fabricante ou importador) das responsabilidades técnicas e legais associadas aos produtos.

3. **Voto**

Tendo em vista o exposto, manifesto-me de forma **FAVORÁVEL** à concessão da excepcionalidade solicitada pela empresa Zimmer Biomet Brasil Ltda., inscrita no CNPJ número 02.913.684/0001-48, para esgotamento de estoque das unidades do produto "Sistema Pectus", classe de risco III, registro nº 80044680030, relacionadas na Carta/Ofício que segue anexa (SEI nº 3157092) pelo período de **2 (dois) anos**, contados do envio da decisão do colegiado ao interessado.

Descrição	Lote	Quantidade
ESTABILIZADOR ALONGADO PECTUS	J7362828	28
ESTABILIZADOR ALONGADO PECTUS	J7376850	1
ESTABILIZADOR ALONGADO PECTUS	J7393033	25
ESTABILIZADOR ALONGADO PECTUS	J7394092	25
ESTABILIZADOR ALONGADO PECTUS	J7414385	43
ESTABILIZADOR ALONGADO PECTUS	J7418808	21
ESTABILIZADOR ALONGADO PECTUS	J7424885	20
ESTABILIZADOR ALONGADO PECTUS	J7439166	47
ESTABILIZADOR ALONGADO PECTUS	J7486018	1
ESTABILIZADOR ALONGADO PECTUS	J7522744	2
ESTABILIZADOR ALONGADO PECTUS	J7572485	48
ESTABILIZADOR ALONGADO PECTUS	J7762040	48
ESTABILIZADOR ALONGADO PECTUS	J7762043	3
ESTABILIZADOR ALONGADO PECTUS	J7762049	48
ESTABILIZADOR ALONGADO PECTUS	J7766346	25
ESTABILIZADOR ALONGADO PECTUS	J7766348	21
ESTABILIZADOR ALONGADO PECTUS	J7203188	2
ESTABILIZADOR ALONGADO PECTUS	J7259773	28
ESTABILIZADOR ALONGADO PECTUS	J7262268	13
ESTABILIZADOR ALONGADO PECTUS	J7335808	14
ESTABILIZADOR ALONGADO PECTUS	J7424258	12
ESTABILIZADOR ALONGADO PECTUS	J7435777	2
ESTABILIZADOR ALONGADO PECTUS	J6503289	4
ESTABILIZADOR ALONGADO PECTUS	J6271802	1
ESTABILIZADOR ALONGADO PECTUS	J6854312	1
ESTABILIZADOR ALONGADO PECTUS	J7309745	18
ESTABILIZADOR ALONGADO PECTUS	J7253575	3
ESTABILIZADOR ALONGADO PECTUS	J7265699	1
ESTABILIZADOR ALONGADO PECTUS	J6513499	23
ESTABILIZADOR ALONGADO PECTUS	J7261427	16

Conforme registro, os produtos não poderão ser comercializados individualmente, mas sim em conjunto, como componentes de um sistema.

Ademais, a empresa deverá atender o que se segue:

a) certificar-se de que todos os produtos objeto da solicitação em caráter excepcional sejam documentados no Sistema de Qualidade, para fins de rastreabilidade, o que permitirá acompanhar e monitorar eventos adversos ou

reclamações técnicas recebidos do mercado através do sistema de Tecnovigilância e Queixa Técnica;

b) assegurar que o serviço de atendimento receba treinamento, o qual deve estar registrado no Sistema de Qualidade da empresa, para que seja capaz de informar aos usuários sobre as situações dos registros dos produtos de forma adequada, caso seja realizado contato com o serviço;

c) comunicar a presente excepcionalidade e as situações dos registros dos equipamentos à toda cadeia de comercialização

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

Rômison Rodrigues Mota

Diretor

Quarta Diretoria da Anvisa

Anexo: Solicitação de esgotamento de estoque (SEI nº 3157092 e 3271607)



Documento assinado eletronicamente por **Romison Rodrigues Mota, Diretor**, em 07/11/2024, às 16:18, 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 **3159446** e o código CRC **5CBD26D8**.

Referência: Processo nº
25759.816833/2024-39

SEI nº 3159446