

VOTO Nº 12/2022/SEI/DIRE4/ANVISA

Processo nº 25351.928392/2021-57

Expediente nº **0247039/22-5**

Analisa solicitação de excepcionalidade para terceirizar ensaios de controle de qualidade em razão da baixa frequência de uso dos equipamentos necessários, os quais são considerados de alto custo.

Requerente: Zambon Laboratorios
Farmacêuticos Ltda - CNPJ: 61.100.004/001-36

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

Relator: Rômison Rodrigues Mota

1. **Relatório**

Trata-se de avaliação do pedido submetido pela empresa Zambon Laboratorios Farmacêuticos Ltda. para terceirizar temporariamente, de forma excepcional, a realização de análises de controle de qualidade em razão da baixa frequência de utilização dos equipamentos necessários, os quais são considerados pela empresa como sendo de alto custo. A apresentação do pedido excepcional segue orientação dada pela Anvisa por meio da Central de Atendimento, protocolo 21121995669 (SEI 1628289).

A empresa informa que em 20/08/2021 acessou o canal eletrônico disponível no site da Anvisa para esclarecimentos acerca da possibilidade de terceirização de análises de controle de qualidade, nos termos da [Resolução de Diretoria Colegiada - RDC nº 234, de 20 de junho de 2018](#), alterada pela [RDC nº 268, de 25 de fevereiro de 2019](#).

No protocolo encaminhado, a empresa recordou o disposto na Resolução [RDC nº 301, de 21 de agosto de 2019](#), que trata das Boas Práticas de Fabricação (BPF) de Medicamentos e que determina em seu art. 280 que "ao menos um lote por ano de produtos fabricados em todas as concentrações e em todos os tipos de embalagens primárias deve ser incluído no programa de estabilidade, a menos que se justifique o contrário".

Destacou que a [RDC nº 318, de 06 de novembro de 2019](#), em conjunto com o Guia 28 versão 1, 2019 - Estudo de Estabilidade, especifica e determina os testes a serem realizados para cada forma farmacêutica dos produtos.

Ademais, a interessada esclareceu que buscou compreender os requisitos estabelecidos nos regramentos e no referido Guia com o suporte da Anvisa, assim como procurou esclarecimentos sobre a execução das análises para cada forma farmacêutica, visto que algumas delas demandam técnicas específicas e uso de equipamentos que ainda não se encontram disponíveis no site empresa.

A empresa informou que também buscou no mercado laboratórios terceiros que já possuíssem os equipamentos instalados e em operação.

Contextualizado o cenário, a interessada requisitou pelo protocolo o alinhamento de estratégia junto à Agência para terceirizações temporária das seguintes análises para os respectivos medicamentos, visto que eles não se enquadrariam no escopo da RDC nº 268/2019:

Produto	Testes	Local de Terceirização	Tempo de terceirização estimado
Promixin	Material particulado Lixiviáveis	T&E Orbis	Até 10/2022 Até 06/2022
Dediol (Calcifediol) Projeto Novo - Em fase de solicitação de registro	Etanol (CG)	Zay	Até 06/2022
Seki Gotas	Tamanho de partícula	T&E	Até 06/2022
Seki Xarope	Tamanho de partícula	T&E	Até 06/2022
Fluimucil Nasal	Testes de spray Teor e impurezas (HPLC) Antioxidantes	T&E T&E Zay	Até 10/2022 Até 06/2022 Até 10/2022
Dividol	Resistência de cápsulas	Em avaliação	Até 10/2022
Fluimucil injetável	Material particulado	T&E	Até 10/2022
Fluimucil D600	Teor e impurezas	T&E	Até 10/2022

Isso posto, a empresa ainda justificou que apesar das análises não se enquadrarem no art. 5º da RDC nº 268/2019, que permite a contratação parcial ou total de ensaios de controle de qualidade para medicamentos à exceção daqueles previstos no art. 4º, gostaria de terceirizá-los a fim de permanecer assegurando a segurança e eficácia dos produtos elencados, em atendimento às Resoluções RDC nº 301/2019 e 318/2019.

Ainda sobre o art. 5º da RDC nº 268/2019, a interessada solicitou alinhar o entendimento com a Anvisa sobre metodologias em que teor e impurezas são quantificados na mesma análise/corrida. A empresa entende que nessas situações a terceirização da análise de medicamentos novos para ambas finalidades seria justificada com base no art. 5º, inciso VII.

Também foi questionado se os medicamentos específicos contendo insumo farmacêutico ativo de origem sintética devem ser analisados à luz do art. 4º ou do art. 5º da RDC nº 268/2019.

Informou estar prospectando parcerias internacionais para um novo registro de medicamento específico importado, que apresenta IFA sintético. Entretanto, tendo em vista que a análise de teor de etanol para o produto é realizado por cromatografia gasosa, alega que a impossibilidade da terceirização desse teste inviabilizaria o registro no Brasil pela imposição de se adquirir o cromatógrafo gasoso. A empresa ressaltou que esse estudo não se enquadra no art. 5º da RDC nº 268/2019.

Pelo exposto, em resumo, **a empresa solicita as terceirizações dos seguintes ensaios de controle de qualidade, de forma excepcional e temporária, para os medicamentos descritos em tabela: tamanho de partícula; material particulado; testes de spray; resistência de cápsulas; lixiviáveis; teor de antioxidantes; teor e impurezas (HPLC), sendo esse último uma análise única; cromatografia gasosa.**

A justificativa do pleito está relacionada ao alto custo dos equipamentos necessários, que seriam utilizados com baixa frequência.

É o relatório.

2. **Análise**

A Gerência-Geral de Registro de Medicamentos e Produtos Biológicos (GGMED) se manifestou ao pedido por meio da Nota Técnica nº 437/2021/SEI/GGMED/DIRE2/ANVISA (SEI 1648622).

A GGMED recorda que o importador dos medicamentos é o responsável pela liberação dos lotes de seus produtos, conforme a [RDC nº 10, de 21 de março de 2011](#), e que a liberação deve ser realizada mediante a realização de ensaios de controle de qualidade completos, por laboratório próprio.

A área recorda que a contratação de serviços de terceiros é permitida, mas somente para os casos previstos em norma específica.

Para melhor compreensão, destaca o disposto nos art. 4º e art. 5º da RDC nº 268/2019:

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.

(grifo nosso)

Pelo exposto nos artigos 4º e 5º e considerando os medicamentos em discussão, nota-se que **apenas o ensaio de quantificação de impurezas solicitado para o Fluimucil D600 poderia ser terceirizado, nos termos da RDC nº 268/2019. Esse entendimento não é aplicável ao ensaio de teor, embora seja realizado pela mesma metodologia analítica empregada para avaliação das impurezas.**

Quanto à justificativa apresentada para a terceirização, que se pauta na baixa frequência de utilização dos equipamentos e seu alto custo, a GGMED observa que tal

motivação não está prevista na RDC nº 268/2019. Além do mais, a área observa que a argumentação da empresa "carece de objetividade, visto não ser possível equacionar qual a frequência deve ser pontuada para fins de excepcionalidade".

A GGMED também destaca que os testes em discussão são requisitos comuns e imprescindíveis para avaliação da qualidade de diversos medicamentos e que o atendimento ao pedido da importadora abriria precedentes para aprovação de outros pedidos, que seriam apresentados por diversas empresas, sob alegações econômicas. Nesses casos, é entendimento da GGMED que a Anvisa seria compelida a aprovar esses pedidos em atendimento ao princípio da isonomia, que deve reger seus atos administrativos.

Pontualmente sobre o produto Dediol (calcifediol), a área informa que a empresa não pleiteou seu registro até o momento, de modo que a formulação do produto é desconhecida. Desse modo, não seria possível manifestar-se sobre uma possível excepcionalidade apenas com a informação apresentada no pedido.

A Gerência de Inspeção e Fiscalização Sanitária de Medicamentos e Insumos Farmacêuticos (Gimed/GGFIS), por sua vez, ratificou os entendimentos apresentados pela GGMED (SEI 1648809) e destacou que a RDC nº 268/2019, que altera a RDC nº 234/2018, já traz flexibilizações às exigências para realização de controle de qualidade.

Adicionalmente, a área realizou avaliação sobre a possibilidade de desabastecimento no mercado dos medicamentos já registrados em caso de negativa ao pedido excepcional. A Gimed/GGFIS constatou que (SEI 1681943):

- a) Promixin (colistimetato de sódio): não foi identificada comercialização do medicamento Promixin nos bancos de dados utilizados pela Anvisa para pesquisa, nos anos 2020 e 2021.
- b) Seki gotas e Seki xarope (fendizoato de cloperastina): apresentaria provável risco de desabastecimento com baixo/leve risco para a saúde pública.
- c) Fluimucil nasal (acetilcisteína): apresentaria alto risco de desabastecimento. Trata-se de medicamento único à base de acetilcisteína na forma farmacêutica solução nasal
- d) Dividol (hidroxibenzoato de viminol): apresentaria alto risco de desabastecimento, sendo o único medicamento no mercado com o princípio ativo hidroxibenzoato de viminol
- e) Fluimucil injetável (acetilcisteína): possui baixo risco de desabastecimento. Apesar disso, trata-se do medicamento de referência e com apenas um concorrente. Ou seja, caso haja algum problema com o medicamento genérico (concorrente), o mercado ficará desabastecido.
- f) Fluimucil D600 (acetilcisteína): possui baixo risco de desabastecimento. Apesar disso, trata-se do medicamento de referência.

Frente a essas informações, a Quarta Diretoria diligenciou novamente a GGMED, a fim de que informasse a existência de substitutos terapêuticos para os medicamentos dos quais há indicação de risco de desabastecimento. Adicionalmente, a Quarta Diretoria questionou se os testes para os quais está sendo solicitada a terceirização já constam dos dossiês dos medicamentos registrados (SEI 1691075).

Quanto ao primeiro questionamento, a área informa que há 39 (trinta e nove) medicamentos registrados com a classe terapêutica antitussígeno, como o Seki; 114 (cento e quatorze) medicamentos registrados com a classe terapêutica expectorantes balsâmicos e mucolítico, como o Fluimucil, além de 261 (duzentos e sessenta e um) medicamentos

registrados com a classe terapêutica de analgésicos não narcóticos, como Dividol (SEI 1729239).

A GGMED ressalta que nenhum dos medicamentos em tela é utilizado para tratamentos de doenças graves ou raras, sendo indicados ao tratamento de sintomatologia como dor, tosse, exsudatos mucopurulentos. Destaca ainda que o Seki e Fluimucil são medicamentos isentos de prescrição (à exceção da formulação injetável de Fluimucil).

Quanto a existência de informações sobre os testes em discussão nos respectivos dossiês de registros dos medicamentos, a GGMED informa que para o produto **Promixin** (processo nº 25351.327259/2019-64) foram localizadas informações sobre o teste de "contaminação particulada (subvisíveis)", mas não sobre o teste de lixiviáveis. A área ressalta que não foi possível identificar a empresa que realiza o teste de material particulado. **Observou que não vislumbra, no momento, a necessidade de condução do teste de lixiviáveis**, uma vez que conforme documentação apresentada nas petições para alteração maior de composição de embalagem primária do medicamento (Datavisa nº 1382206/20-3), mudança dos cuidados de conservação do medicamento (Datavisa nº 1382227/20-6) e ampliação do prazo de validade do medicamento (Datavisa nº 1382215/20-2), a empresa declarou que não foi necessário gerar dados de lixiviáveis.

Em relação ao **Fluimucil nasal** e **Fluimucil D600** foram identificadas informações referentes os testes de teor e impurezas, os quais são realizados por HPLC.

Para os demais, não foi possível a identificação de documentos que evidenciem a realização dos testes objeto do pedido, para os respectivos medicamentos relacionados em tabela.

A GGMED também destaca que alguns dos registros são antigos e esclarece que a exigência para que as empresas apresentem informações sobre o nome e responsabilidade de cada fabricante, incluindo terceirizados e local de fabricação envolvido na produção, bem como testes a serem realizados, incluindo controle de qualidade e estudos de estabilidade acelerado e de longa duração, só foi introduzida para o registro de medicamentos sintéticos pela Resolução RDC nº 60, de 10 de outubro de 2014.

3. **Voto**

Pelo exposto, tendo em vista as considerações apresentadas pelas áreas técnicas da Anvisa afetas ao tema, **manifesto-me de forma CONTRÁRIA ao pedido excepcional** para terceirização das análises de controle de qualidade de medicamentos, conforme tabela constante no relatório deste voto.

Encaminho a decisão à soberania 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 21/01/2022, às 12:25, 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 **1745882** e o código CRC **98BD8629**.

Referência: Processo nº 25351.928392/2021-57

SEI nº 1745882