

VOTO Nº 57/2023/SEI/DIRETOR-PRESIDENTE/ANVISA

ITENS 4.1.2.1 E 4.1.2.2

Processo nº 25351.935535/2022-68

Diretor Relator: Antonio Barra Torres
Recorrente: Chemicaltech Farmacêutica Ltda.
CNPJ: 03.959.540/0001-95
Processos: 25351.935534/2022-13 (SEI); 25351.634929/2022-00 (Datavisa)
Expediente Efeito Suspensivo: 5080291/22-2
Expediente Recurso: 5048058/22-8
Área: CRES2/GGREC

Diretor Relator: Antonio Barra Torres
Recorrente: Blau Farmacêutica S/A
CNPJ: 58.430.828/0001-60
Processos: 25351.935535/2022-68 (SEI); 25351.634926/2022-68 (Datavisa)
Expediente Efeito Suspensivo: 5069070/22-3
Expediente Recurso: 5048042/22-1
Área: CRES2/GGREC

Relator: Antonio Barra Torres

1. **Relatório**

Tratam-se de análises de indicações, pela Coordenação de Inspeção e Fiscalização Sanitária de Insumos Farmacêuticos (Coins), da retirada do efeito suspensivo dos recursos interpostos pelas recorrentes CHEMICALTECH FARMACEUTICA LTDA e BLAU FARMACÊUTICA S/A contra os efeitos da Resolução - RE nº 4.144/2022, de expediente nº 5080291/22-2 e 5069070/22-3, respectivamente.

A Publicação da Resolução - **RE nº 4.144, de 15/12/2022**, publicada na Seção 1, Edição 236, do Diário Oficial da União, de 16/12/2022, que determinou: **Recolhimento; Suspensão da comercialização, Distribuição, Importação e Uso de todos os lotes do produto IMMUGLO** pela motivação da confirmação do desvio de qualidade, com **resultado insatisfatório no teste de pirogênio** para o lote IG2130AD, conforme laudo de análise fiscal emitido pela Funed-MG; lote IG2115AD, conforme laudo de análise fiscal emitido pelo INCQS; e lote IG2126AD conforme laudo de análise fiscal emitido pelo INCQS do produto de marca comercial IMMUGLO, frasco de 100 mL de solução injetável de 50 g/L de imunoglobulina humana, proveniente da empresa **ICHOR BIOLOGICS PVT LTD**, Índia.

RESOLUÇÃO-RE Nº 4.144, DE 15 DE DEZEMBRO DE 2022

DOU DE 16/12/2022

A Gerente-Geral substituta de Inspeção e Fiscalização Sanitária, no uso das atribuições que lhe confere o art. 140, aliado ao art. 203, I, § 1º do Regimento Interno aprovado pela Resolução de Diretoria Colegiada - RDC nº 585, de 10 de dezembro de 2021, e o art. 6º, da Lei nº 9.782, de 26 de janeiro de 1999; resolve:

Art. 1º Adotar a(s) medida(s) preventiva(s) constante(s) no ANEXO.

Art. 2º Esta Resolução entra em vigor na data de sua publicação.

ALESSANDRA PAIXÃO DIAS

ANEXO

1. Empresa Importadora: BLAU FARMACÊUTICA S.A.

CNPJ: 58.430.828/0001-60

Fabricante: ICHOR BIOLOGICS PVT LTD

Produto - Apresentação (Lote): IMMUGLO (TODOS);

Tipo de Produto: Medicamento

Expediente nº: 5048231/22-9

Assunto: 70351 - Ações de Fiscalização em Vigilância Sanitária

Ações de fiscalização: Recolhimento

Suspensão - Comercialização, Distribuição, Importação, Uso

Motivação: Confirmação do desvio de qualidade, com resultado insatisfatório no teste de pirogênio para o lote IG2130AD (data

de fabricação 12/2021 e data de validade 11/2023), conforme laudo de análise fiscal nº 939.1P.0/2022 emitido pela Funed-MG, lote IG2115AD (data de fabricação 10/2021 e data de validade 09/2023), conforme laudo de análise fiscal nº 4005.1P.0/2022 emitido pelo INCQS e lote IG2126AD (data de fabricação 12/2021 e data de validade 11/2023), conforme laudo de análise fiscal nº 3840.1P.0/2022 emitido pelo INCQS do produto de marca comercial IMMUGLO, frasco de 100 mL de solução injetável de 50 g/L de imunoglobulina humana, proveniente da empresa ICHOR BIOLOGICS PVT LTD, localizada em Sy. No: 222P, Thurkapally Shamirpet Mandal, Telangana 500078, Índia. Esta medida preventiva está fundamentada nos artigos 6º e 7º da Lei 6.360/1976 e inciso V do art. 11 da RDC nº 563/2021, esta última vigente à época das importações desse produto.

(...)

15. Empresa Importadora: CHEMICALTECH FARMACEUTICA LTDA - CNPJ: 03.959.540/0001-95 Fabricante: ICHOR BIOLOGICS PVT LTD Produto - Apresentação (Lote): IMMUGLO(TODOS); Tipo de Produto: Medicamento Expediente nº: 5048264/22-5 Assunto: 70351 - Ações de Fiscalização em Vigilância Sanitária Ações de fiscalização: Recolhimento Suspensão - Comercialização, Distribuição, Importação, Uso Motivação: Confirmação do desvio de qualidade, com resultado insatisfatório no teste de pirogênio para o lote IG2130AD (data de fabricação 12/2021 e data de validade 11/2023), conforme laudo de análise fiscal nº 939.1P.0/2022 emitido pela Funed-MG, lote IG2115AD (data de fabricação 10/2021 e data de validade 09/2023), conforme laudo de análise fiscal nº 4005.1P.0/2022 emitido pelo INCQS e lote IG2126AD (data de fabricação 12/2021 e data de validade 11/2023), conforme laudo de análise fiscal nº 3840.1P.0/2022 emitido pelo INCQS do produto de marca comercial IMMUGLO, frasco de 100 mL de solução injetável de 50 g/L de imunoglobulina humana, proveniente da empresa ICHOR BIOLOGICS PVT LTD, localizada em Sy. No: 222P, Thurkapally Shamirpet Mandal, Telangana 500078, Índia. Esta medida preventiva está fundamentada nos artigos 6º e 7º da Lei 6.360/1976 e inciso V do art. 11 da RDC nº 563/2021, esta última vigente à época das importações desse produto.

A medida preventiva está fundamentada nos artigos 6º e 7º da Lei 6.360/1976 e inciso V do art. 11 da RDC nº 563/2021, esta última vigente à época das importações desse produto.

“Art. 6º - A comprovação de que determinado produto, até então considerado útil, é nocivo à saúde ou não preenche requisitos estabelecidos em lei implica na sua imediata retirada do comércio e na exigência da modificação da fórmula de sua composição e nos dizeres

dos rótulos, das bulas e embalagens, sob pena de cancelamento do registro e da apreensão do produto, em todo o território nacional.

(...)

Art. 7º - Como medida de segurança sanitária e a vista de razões fundamentadas do órgão competente, poderá o Ministério da Saúde, a qualquer momento, suspender a fabricação e venda de qualquer dos produtos de que trata esta Lei, que, embora registrado, se torne suspeito de ter efeitos nocivos à saúde humana."

As empresas apresentaram pedido de reconsideração, propondo anulação do Item 1 (BLAU FARMACÊUTICA S/A) e item 15 (CHEMICALTECH FARMACEUTICA LTDA) da Resolução-RE nº 4.144/2022 e da Notificação de exigência recebida, excluindo os lotes de produtos das requerentes do escopo dos referidos atos administrativos. E requerem, ainda, que as petições sejam recebidas como RECURSO ADMINISTRATIVO COM EFEITO SUSPENSIVO, com base nas alegações submetidas nas petições recursais e que podem ser consultadas nos processos.

2. Análise

Medidas preventivas, como suspensão e recolhimento, são atos que suspendem ou impedem a exposição dos pacientes de forma rápida e em caso de risco iminente a agravo a saúde, sendo que sua característica acauteladora não necessariamente demanda uma prévia manifestação do interessado. Sua aplicação está de acordo com a Lei 6.360/1976, a Lei nº 9.782/1999, a Lei nº 9.784/1999 e RDC nº 625/2022.

É importante contextualizar o histórico e motivos da decisão original. Para tanto, seguem-se em ordem as movimentações ocorridas no processo de investigação.

A Coordenação de Inspeção e Fiscalização Sanitária de Insumos Farmacêuticos (Coins) recebeu em 10/03/2022, queixa-técnica de sobre o produto Immuglo, fabricado pela empresa Ichor Biologics Pvt. Ltd. Em 14/07/2022, foi recebido o primeiro laudo de análise (939.1P.0/2022) com resultados insatisfatórios para ensaios de pirogênio in vivo.

Em 05/05/2022, a Gerência de Farmacovigilância (GFARM) notificou a Coins/Gimed sobre relatos de pacientes que receberam a imunoglobulina (Immuglo) e logo em seguida apresentaram eventos adversos em outras localidades do país (Rio de Janeiro e São Paulo).

A seguir, de posse da informação sobre os lotes de Immuglo com maior número de relatos de reações adversas, foram encaminhados ofícios às Visas dos estados de São Paulo, Espírito Santo e Goiás para que coletassem amostras fiscais para análise.

Os resultados das análises até agora concluídos demonstram **um cenário com alta incidência de resultados insatisfatórios, demonstrando a urgência na tomada de ação acauteladora.**

Em resumo, quatro (4) dos onze (11) testes realizados para ensaios de pirogênio apresentaram resultados insatisfatórios. Sendo, desta forma, comprovado que os eventos adversos anteriormente notificados no sistema Vigipós ocorreram por evidente contaminação microbiana, ou de particulado proveniente destes.

Nesse contexto, ao compreender a abrangência e extensão da contaminação, verificou-se a necessidade de se incluir na medida preventiva todos os lotes importados e disponibilizados no mercado nacional fabricados pelo ICHOR BIOLOGICS PVT LTD, Índia.

Portanto, o enfoque dado a medida toma por base o fabricante do medicamento e não o agente que realizou a importação. Assim sendo, a medida atingiu igualmente a todos

os importadores do produto, alcançando inclusive os lotes das recorrentes, ainda que esses lotes importados por essas empresas não tenham sido ainda avaliados em análise fiscal.

É importante ressaltar que a autorização de importação, comercialização e uso dos medicamentos autorizados pela RDC nº 563/2021, ferramenta de uso excepcional, trazia os critérios de forma extraordinária e temporária, para a importação e uso de imunoglobulina humana, em virtude da emergência de saúde pública internacional relacionada ao SARS-CoV-2.

Essa resolução autorizava a importação excepcional e temporária de imunoglobulina humana que não possuía registro sanitário no Brasil pelo Ministério da Saúde, secretarias estaduais e municipais de saúde e por unidades de saúde, desde que atendidos os requisitos estabelecidos por esta Resolução.

Dessa forma, relembro que o registro de medicamentos continua sendo o padrão ouro e que a referida resolução foi utilizada em contexto específico, onde se tem requisitos mínimos que garantam um benefício-risco da decisão.

No entanto, quando a relação benefício-risco se torna desfavorável, a atuação da Agência deve ser célere e imediata, o que justifica, em caráter extraordinário, no referido caso, a imediata abertura de processo administrativo sanitário e atuação para prevenção e interrupção da cadeia de risco sanitário e danos, haja vista, a comprovada contaminação por pirogênio de lotes do produto Immuglo, fabricado pela ICHOR BIOLOGICS PVT.

Dessa forma, não prospera a argumentação das recorrentes de que a ação tomada pela Anvisa seria inválida diante da não observância do rito processual integral. No referido caso, o risco sanitário e o dano concreto, bem como a confirmação analítica da contaminação, por si só, é suficiente para a atuação imediata da Agência.

Apesar de reconhecer que as ações tomadas pela requerente buscam a certeza da qualidade dos lotes que importaram e distribuíram, reforço que não seria possível a reversão da publicação da medida sanitária aqui discutida, devido aos indícios e riscos detectados para o produto por meio do recebimento de laudos com resultados insatisfatórios nos testes de pirogênio, para diferentes lotes do produto, emitidos por instituições de referência como Funed-MG e INCQS.

Ainda, com relação às alegações jurídicas apontadas pela recorrente, entendo que foi seguida a legislação sanitária adequada para a rápida tomada de decisão de recolhimento que o caso requeria, com destaque para os artigos 6º e 7º da Lei 6.360/1976 supracitados e inciso V do art. 11 da RDC nº 563/2021, citados na RE nº 4.144/2022.

"Art. 11. No que se refere às ações de vigilância pós-distribuição e pós-uso dos produtos importados, caberá ao importador:

[...]

V - responsabilizar-se pelo recolhimento do produto importado quando determinado pela Anvisa ou sempre que houver indícios suficientes ou comprovação de que o produto não atende aos requisitos essenciais de qualidade, segurança e eficácia;"

Destaca-se, ainda, que inicialmente, a COINS realizou a classificação da ocorrência como risco como Classe I. No entanto, devido à previsão não exata dos efeitos causados por choque pirogênico, a própria área técnica entendeu que a categorização pode ser alterada para classe risco (Classe II), onde o evento ocorre em situação na qual existe alta probabilidade de que o uso ou a exposição a um medicamento possa causar agravo temporário à saúde ou reversível por tratamento medicamentoso.

Sendo a imunoglobulina um produto de utilização endovenosa, devendo ser fabricado sob condições estéreis; a insatisfatoriedade no resultado de pirogênio, ainda que observada em 4 lotes, dentre os 11 lotes testados ao longo do dossiê de investigação; levanta

a suspeita sobre o lapso de qualidade na fabricação do produto que deve ocorrer de forma segura, eficaz e capaz de eliminar o risco da presença de endotoxinas no produto, recaindo o risco sob todos os lotes do produto e não apenas sob os lotes com resultados insatisfatórios.

Por fim, apesar de a empresa sugerir que ensaios de controle de qualidade são os instrumentos necessários para a comprovação e confirmação da qualidade de determinado lote de medicamento, tem-se que a confirmação da qualidade de determinado lote de um produto não se resume apenas aos ensaios de controle de qualidade, mas a combinação de elementos de boas práticas de fabricação que devem ser efetivos desde a concepção do medicamento, durante todo o ciclo de vida e até a sua descontinuação.

Em que pese a alegação de ausência de pirogênio nos lotes importados, conforme alegação das recorrentes, não é possível atestar que esses lotes representam o todo dos produtos fabricados, haja vista que falhas de boas práticas de fabricação, e em especial, as relacionadas ao caso, são consideradas críticas e permeiam de forma relevante a garantia da qualidade da empresa fabricante e colocam sob suspeita a qualidade e segurança dos produtos por ela fabricados.

Diante de relação benefício-risco desfavorável, onde o risco de falha na garantia de qualidade é crítico e comprovado, é imperioso a atuação da Agência quanto ao **Recolhimento; Suspensão da comercialização, Distribuição, Importação e Uso de todos os lotes do produto IMMUGLO perante todas as evidências concretas de contaminação e confirmadas por laboratórios oficiais.**

Destaco, também, que não houve a avaliação das boas práticas de fabricação na empresa fabricante da IMMUGLO, assim, não há certificação de boas práticas de fabricação emitidas por esta Agência para a fabricante.

No que diz respeito à disponibilidade do medicamento no mercado, a Nota TÉCNICA Nº 29/2023/SEI/GIMED/GGFIS/DIRE4/ANVISA informa que no período de 01/09/2021 e 12/2022 foram importados medicamentos à base de imunoglobulina de mais de 20 fabricantes e o total importado do medicamento fabricante ICHOR BIOLOGICS PVT. LTD correspondeu a menos de 10 % do total importado e, portanto, considera-se como **BAIXO** o risco de desabastecimento pela indisponibilidade do produto no mercado nacional.

Por fim, quanto à alegação de que a Anvisa agiu de forma distinta para um caso envolvendo outra empresa no qual houve suspeita de contaminação por pirogênio, no qual se adotou a medida cautelar, destacou a área técnica, que para o caso que envolvia esse outro fabricante, a Anvisa ainda não dispunha de laudo de análise confirmatório para a contaminação por pirogênio emitido por laboratório oficial, razão pela qual a medida se deu em caráter cautelar até que se obtivessem os resultados do referido teste.

No caso aqui avaliado, existem laudos emitidos por laboratórios oficiais, confirmando a presença de pirogênio e diversas denúncias envolvendo reações adversas. Para tal, não caberia outra medida, senão a que foi tomada.

3. **Voto**

Considerando que a situação imprime risco sanitário à saúde da população, visto que fontes de pirogênio incluem endotoxinas provenientes de bactérias patogênicas gram-negativas, fungos e vírus; a incidência de resultados insatisfatórios pode indicar falhas no processo produtivo da imunoglobulina do fabricante ICHOR BIOLOGICS PVT, em relação aos procedimentos de boas práticas de fabricação; acompanho a área técnica COINS/GGFIS e **voto pela retirada do efeito suspensivo, nos termos do §1º do artigo 17 da RDC nº 266/2019.**



Documento assinado eletronicamente por **Antonio Barra Torres, Diretor-Presidente**, em 15/02/2023, às 17:55, 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 **2254928** e o código CRC **3870B003**.