

VOTO Nº 5/2022/SEI/DIRE2/ANVISA

Processo nº 25351.933113/2021-77

Expediente nº 0130763/22-5

Analisa a solicitação de dispensa para o controle de qualidade pelo importador - Produto: Ozurdex® (implante intravítreo de dexametasona)

Área responsável: GGMED

Relator: Meiruze Sousa Freitas

1. Relatório

Trata-se de pedido excepcionalidade protocolado pela ALLERGAN PRODUTOS FARMACÊUTICOS LTDA., CNPJ 43.426.626/0001-77, referente à dispensa de controle de qualidade na importação do produto OZURDEX (implante intravítreo de dexametasona), registrado sob processo nº 25351.690746/2009-34.

A Allergan Pharmaceuticals da Irlanda (uma empresa AbbVie) fabrica, embala e realiza testes de liberação de OZURDEX.

O OZURDEX é um medicamento com hormônio adrenocorticotrófico apresentado como um implante esterilizado terminalmente para injeção intravítreia de uso único. É indicado para condições inflamatórias e/ou edematosas sérias que afetam os tecidos oculares do segmento posterior. O produto consiste em um aplicador com sistema de liberação prolongada do composto ativo em um polímero sólido.

Aprovado pela Anvisa em 2010, o produto é importado para o Brasil desde 2014 para terapia de segunda linha no tratamento de pacientes com edema macular diabético.

Atualmente, todos os lotes importados são liberados pela equipe de qualidade local da Allergan Brasil na planta de Guarulhos, sem testes analíticos locais de importação. Cada lote é verificado em relação ao Certificado de Análise recebido da origem. Os seguintes testes são realizados na origem:

Aparência;
Potência de dexametasona;
Impurezas;
ID (HPLC);
ID (TLC);
Liberação do medicamento dexametasona;
Material particulado insolúvel;
Material particulado insolúvel subvisível;
Força de atuação;
Uniformidade de conteúdo;
Uniformidade de unidades de dose;

Uniformidade de extrusão;
Esterilidade;
Endotoxina bacteriana (medicamento e dispositivo);
Biocarga;
Verificação final da embalagem;
Teste de integridade de fluência.

Os dados são inseridos no sistema SAP. Nenhuma análise de qualidade é realizada localmente. A justificativa para essa abordagem é suportada pela realização formal dos testes e liberação pelo fabricante em Westport, Irlanda, antes do envio para o Brasil.

Além disso, os seguintes controles foram apontados pela requerente para garantir que a qualidade do produto não seja afetada durante o envio:

Todos os envios são monitorados por meio de registradores de dados — Data logger;
O pallet fica contido num container de transporte passivo qualificado;
A temperatura é monitorada durante todo o processo de transporte;
Quando o produto chega ao Brasil, a equipe de Qualidade local verifica todos os dados. Em caso de excursão de temperatura, há uma avaliação de acordo com os estudos de estabilidade e um desvio é aberto no sistema de qualidade da Allergan;
Todo o processo é documentado de acordo com os procedimentos locais.

O risco associado à não realização de testes de liberação pelo importador foi avaliado como baixo quanto ao impacto na segurança, potência e eficácia do lote, destacando os seguintes pontos:

- I - Cada lote de OZURDEX é submetido a testes de produto de liberação completa antes da disposição do produto final e liberação pela Allergan Westport na Irlanda;
- II - Cada aplicador montado é embalado em uma bolsa de folha laminada selada com um dessecante. Após a esterilização terminal, 100% do produto final embalado é testado para garantir a integridade da bolsa;
- III - O embarque para o Brasil é feito por meio de uma rota de embarque validada, direto da instalação de fabricação para as afiliadas no Brasil com controle de temperatura (tempo real) e sistemas de monitoramento atualmente em vigor.
- IV - Os testes analíticos e microbiológicos do produto OZURDEX requerem treinamento e especialização direcionados, sendo necessário novos treinamentos se o teste não é realizado em um lapso de 6 meses. A taxa de importação do produto é baixa. Dessa forma, a capacidade de manter a performance analítica em um nível baixo de importação é considerada extremamente difícil;
- V - A análise dos relatórios de eventos adversos (EA) no Brasil indicam que a natureza dos eventos relatados é consistente com o perfil de segurança do produto e taxas de notificação para casos globais.

2. Análise

Para esta análise, foram utilizadas as manifestações das áreas técnicas afetas ao pedido, a Gerência de Avaliação de Qualidade de Medicamentos Sintéticos (GQMED/GGMED), por meio da NOTA TÉCNICA Nº 107/2021/SEI/GQMED/GGMED/DIRE2/ANVISA, a Gerência de Inspeção e Fiscalização Sanitária de Medicamentos e Insumos Farmacêuticos (GIMED/GGFIS) por meio da NOTA TÉCNICA Nº 610/2021/SEI/GIMED/GGFIS/DIRE4/ANVISA e por fim, a Coordenação de

Inspeção e Fiscalização Sanitária de Medicamentos (COIME/GGFIS) que emitiu a NOTA TÉCNICA Nº 401/2021/SEI/COIME/GIMED/GGFIS/DIRE4/ANVISA.

Conforme o Sistema de Produtos e Serviços sob Vigilância Sanitária-DATAVISA, o medicamento OZURDEX foi aprovado em 07/07/2010 (Resolução RE nº 3384 de 16/07/2010) para terapia de segunda linha no tratamento de pacientes com edema macular diabético, com publicação na Resolução RE nº 3384, de 16/07/2010, período desde quando o medicamento possui registro ativo e válido na Anvisa.

O medicamento OZURDEX é fabricado pela empresa Allergan Pharmaceuticals da Irlanda (uma empresa AbbVie), onde são realizadas as etapas de granel e embalagens, os testes de controle de qualidade e a liberação dos lotes.

Foi verificado, entretanto, que o referido medicamento é importado para o Brasil desde 2014, mas sem a execução do controle de qualidade em território nacional ou excepcionalidade anuída pela Anvisa, como estabelecido nas normas sanitárias.

Em 2010, a importação de produtos farmacêuticos sujeitos ao regime de vigilância sanitária era regulamentada pela Portaria nº 185/1999. Em seu texto, a norma dispunha a seguinte obrigatoriedade aos importadores:

Art. 2º A empresa importadora é responsável pela qualidade, eficácia e segurança dos produtos que importar.

§ 1º Todos os produtos importados devem ser submetidos a ensaios completos de controle de qualidade, lote a lote, através de laboratório próprio da importadora ou da contratação de serviços de terceiros.

§ 2º Em caso de contratação de serviços de terceiros, o laboratório contratado deve possuir licença de funcionamento atualizada, expedida pela autoridade sanitária competente e prova de capacitação para os testes a serem realizados.

§ 3º O contrato de terceirização deve conter, podendo ser como anexo, discriminação dos produtos e respectivos testes a serem realizados.

§ 4º A terceirização permitida neste Regulamento terá um caráter de concessão temporária, devendo ser aprovada somente para um período não superior a 03 (três) anos, improrrogáveis, findo os quais a empresa deverá comprovar a existência de laboratório próprio de controle de qualidade. (GRIFO NOSO)

Portanto, depreende-se da norma supracitada que o detentor do registro ALLERGAN PRODUTOS FARMACÊUTICOS LTDA tinha ciência da transitoriedade da terceirização dos ensaios de controle de qualidade para fins de concessão do registro do medicamento em comento.

As Resoluções sucessoras ao tema afeto, RDC nº 10/2011, RDC nº 234/2018 e RDC nº 268/2019, confirmaram o mesmo entendimento à época do registro do OZURDEX, discriminando ainda as possibilidades para contratação parcial e total dos serviços de terceiros.

A contratação de serviços de terceiros em território estrangeiro para a realização dos ensaios de controle de qualidade de medicamentos nacionalizados é permitida 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).

Para as duas situações, cabe à Anvisa avaliar as informações e as evidências da avaliação realizada pela empresa quanto à impossibilidade de execução dos ensaios.

No pedido protocolado, a empresa argumenta que os ensaios para avaliação da

qualidade do produto Ozurdex são especializados e que a frequência de execução dos testes é fundamental para garantir a performance do analista.

No entanto, mesmo sendo o medicamento com sistema terapêutico implantável e, dessa forma, suscetível a contratação de serviços de terceiros, conforme previsto pela RDC nº 268/2019, a maioria dos testes elencados na carta possuem princípios/diretrizes descritos em monografias ou capítulos gerais da Farmacopeia Brasileira ou de outros compêndios oficiais reconhecidos pela Anvisa.

Nesse contexto e sem limitar, destaca-se os testes de Aparência, Impurezas, Teor, Identificação (por HPLC ou CCD) e Uniformidade, regularmente executados por fabricantes nacionais e importadoras.

Além disso, aparenta que a empresa não buscou regularizar o controle de qualidade para o produto importado OZURDEX desde a época da concessão do registro em 2010, em desacordo com as legislações sanitárias.

Também, não consta nos autos qualquer cronograma ou previsibilidade do detentor do registro para adequação do produto às normas, mas tão somente racional para que ALLERGAN PRODUTOS FARMACÊUTICOS LTDA possa atuar no mercado, contrariando o princípio da isonomia em relação a outros fabricantes e importadores.

A COIME/GGFIS considerou restar claro que desde o início da importação do medicamento OZURDEX para o Brasil, em 2014, não estão sendo realizados, dentro do território nacional, os ensaios de controle de qualidade do produto, em descumprimento de normas legais e regulamentares relacionadas à importação por pessoa jurídica de produto sob vigilância sanitária, como a norma vigente, RDC nº 268, de 25 de fevereiro de 2019. Deste modo, essa Coordenação de Inspeção e Fiscalização de Medicamentos instaurará processo de fiscalização em desfavor de ALLERGAN PRODUTOS FARMACÊUTICOS LTDA para apuração de eventual descumprimento de normas legais e regulamentares relacionadas à importação de medicamentos, como a norma vigente RDC nº 268, de 25 de fevereiro de 2019, devido ao fato de estar importando o medicamento Ozurdex® (implante intravítreo de dexametasona) da empresa Allergan Pharmaceuticals da Irlanda (uma empresa AbbVie), desde 2014, sem a execução dos ensaios de controle de qualidade em território nacional e sem que haja petição de excepcionalidade anuída pela Anvisa.

Com relação às informações sobre desabastecimento do Produto, o medicamento Ozurdex® (implante intravítreo de dexametasona) está enquadrado na classe terapêutica S1P - PRODUTOS PARA NEOVASCULARIZAÇÃO OCULAR, a qual é considerada sensível para fins de análise de risco de desabastecimento. Destaca-se que de dexametasona na forma de implante intravítreo não está listado na Relação Nacional de Medicamentos Essenciais (RENAME 2020) do Ministério da Saúde, a qual é a referência para a execução dos programas de assistência farmacêutica no âmbito do Sistema Único de Saúde (SUS). De acordo com a lista de preços da SCMED disponível no site da Anvisa, trata-se de medicamento único no mercado com preço aprovado à base de dexametasona na forma farmacêutica implante intravítreo. Desta maneira, considera-se como ALTO o risco de desabastecimento.

3. **Voto**

Por todo exposto, as áreas técnicas afetas ao pedido foram contrárias ao pedido uma vez que a empresa parece não tentar buscar a regularização do controle de qualidade para o produto importado OZURDEX desde a época da concessão do registro em 2010, em desacordo com as legislações sanitárias. Ademais, não consta nos autos qualquer

cronograma ou previsibilidade do detentor do registro para adequação do produto às normas.

A empresa Allergan informou que os ensaios listados abaixo são executados no país de origem e não são realizados em território nacional:

Aparência;
Potência de dexametasona;
Impurezas;
ID (HPLC);
ID (TLC);
Liberação do medicamento dexametasona;
Material particulado insolúvel;
Material particulado insolúvel subvisível;
Força de atuação;
Uniformidade de conteúdo;
Uniformidade de unidades de dose;
Uniformidade de extrusão;
Esterilidade;
Endotoxina bacteriana (medicamento e dispositivo);
Biocarga;
Verificação final da embalagem;
Teste de integridade de fluência.

No entanto, a maioria dos testes elencados possuem princípios/diretrizes descritos em monografias ou capítulos gerais da Farmacopeia Brasileira ou de outros compêndios oficiais reconhecidos pela Anvisa e por ser medicamento com sistema terapêutico implantável, é suscetível à contratação de serviços de terceiros, conforme previsto no inciso V do Art 5º da RDC nº 268/2019:

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; (GRIFO NOSSO)**
 - 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.

Nesse contexto, há a possibilidade da empresa cumprir as legislações sanitárias e sem limitar, alguns testes descritos na especificação do produto podem ser executados pela própria Allergan.

Por outro lado, com relação às informações sobre desabastecimento do Produto, o implante intravítreo de dexametasona é considerado sensível para fins de análise de risco de desabastecimento. Destaca-se que a dexametasona na forma de implante intravítreo não

está listado na Relação Nacional de Medicamentos Essenciais (RENAME 2020) do Ministério da Saúde, a qual é a referência para a execução dos programas de assistência farmacêutica no âmbito do Sistema Único de Saúde (SUS). De acordo com a lista de preços da SCMED disponível no site da Anvisa, trata-se de medicamento único no mercado com preço aprovado à base de dexametasona na forma farmacêutica implante intravítreo, considerado como ALTO o risco de desabastecimento.

Deste modo, com a preocupação da ruptura de fornecimento do produto no mercado nacional que impacte os pacientes que necessitem desse produto, incluindo os que tratam do edema macular diabético em pacientes que não respondem aos anti-VEGF (fator de crescimento endotelial vascular A), sou FAVORÁVEL à solicitação de dispensa para o controle de qualidade pelo importador - Produto: Ozurdex® (implante intravítreo de dexametasona) por 180 dias. Ou seja, até agosto de 2022, período este utilizado para empresa realizar a devida adequação e regularização do controle de qualidade do Produto: Ozurdex®, conforme legislação sanitária vigente.

Adicionalmente, destaco que a decisão da Diretoria Colegiada quanto a este pleito não exime a Coordenação de Inspeção e Fiscalização de Medicamentos- COIME de prosseguir com sua investigação e instaurar processo de fiscalização em desfavor de ALLERGAN PRODUTOS FARMACÊUTICOS LTDA para apuração de eventual descumprimento de normas legais e regulamentares relacionadas à importação de medicamentos, como a norma vigente RDC nº 268, de 25 de fevereiro de 2019.

Solicito inclusão em Circuito Deliberativo para Decisão final à soberania da Diretoria Colegiada da Anvisa.

Meiruze Sousa Freitas

Diretora

Segunda Diretoria



Documento assinado eletronicamente por **Meiruze Sousa Freitas, Diretora**, em 27/01/2022, às 10:36, 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 **1735390** e o código CRC **E515C570**.