

VOTO Nº 139/2021/SEI/DIRE2/ANVISA

Recorrente: Cepalab Laboratórios Ltda.

CNPJ: 02.248.312/0001-44

Processo nº: 25351.384218/2017-80

Nº do expediente do recurso (2ª instância): 0324347/21-9

Analisa recurso administrativo em face do Aresto nº 1.408 da CRES2, publicado em 07/01/2021. Cancelamento do Certificado de Boas Práticas de Fabricação - CBPF da empresa Qingdao Hightop Biotech Co., Ltd. - "Hightop"

Área responsável: CRES2/GGREC(Coordenação de Inspeção e Fiscalização Sanitária de Produtos para a Saúde (CPROD/GIPRO/GGFIS/ANVISA)

Relatora: Meiruze Sousa Freitas

1. Relatório

Refiro-me ao recurso administrativo, sob expediente nº0324347/21-9, em face do Aresto nº1.408de07/01/2021, publicado no Diário Oficial da União (DOU) de06/01/2021no qual a Recorrente reitera os argumentos lançados no apelo à Segunda Instância Recursal – GGREC, contraa decisão de cancelamento do Certificado de Boas Práticas de Fabricação-CBPF da empresa Qingdao Hightop Biotech Co., Ltd.- "Hightop".

Primeiramente, faço um breve relato do histórico que culminou nesta decisão.Sua fundamentaçãoconsta noprocesso Seinº 25351.923584/2020-96e adescrição de todos os documentos emitidospara comporestedossiê de investigação constam noVOTO Nº 1/2021-CRES2/GGREC/GADIP/ANVISA.

A empresa Cepalab Laboratórios Ltda. obteve Certificação de Boas Práticas de Fabricaçãode produtos para diagnóstico de usoin vitrodas classes III e IV, cujas etapas fabris são realizadas na empresaQingdaoHightopBiotechCo., Ltd., localizada na China, conforme publicação da Resolução-RE nº 549, de 28/2/2019.

Decorrente do monitoramento de produtos para diagnóstico in vitro para detecção do COVID-19, registrados pela Anvisa conforme Resolução-RDC nº 379, de 30/4/2020, a Gerência de Inspeção e Fiscalização de Produtos para Saúde-GIPRO recebeu, em 28/06/2020, o Laudo de Análise nº 1936.1P.0/2020, emitido pelo Instituto Nacional de Controle de Qualidade em Saúde-INCQS, com resultado insatisfatório na análise de controle do kit ONE STEP RAPID TEST COVID19 IgG/IgM, lote COV1252004C, fabricado pela empresa Qingdao Hightop Biotech Co., Ltd..

Diante deste laudo, em 09/07/2020, a Coordenação de Inspeção e Fiscalização de Produtos para a Saúde (CPROD/GIPRO/GGFIS) encaminhou a notificação nº 2278575/20-5 à empresa informando sobre o resultado deste Laudo de Análise Controle e sobre o seu impedimento de comercializar o lote COV1252004C do produto ONE STEP RAPID TEST COVID19 IgG/IgM, enquanto não fosse comprovado, por meio de Laudo de Análise Fiscal, que o produto atende aos parâmetros descritos nas suas instruções de uso e registro.

Adicionalmente, a empresa foi instada a apresentar:

- 1) o endereço do local de armazenamento dos kits importados;
- 2) a quantidade de testes disponíveis;
- 3) contatos telefônicos e de correio eletrônico do responsável por receber a autoridade sanitária que fará a coleta da amostra para fins de análise fiscal;
- 4) condição de armazenamento; e
- 5) mapa de distribuição, se aplicável.

Após os trâmites da coleta fiscal, realizada pela Vigilância Sanitária de Minas Gerais, em 05/08/2020, o INCQS emitiu o Laudo de Análise Fiscal nº 2223.1P.0/2020 com resultado insatisfatório para o ensaio de sensibilidade, para o kit ONE STEP RAPID TEST COVID19 IgG/IgM, lote nº COV1252004C, registro nº 80258020106, fabricado pela empresa QINGDAO HIGHTOP BIOTECH CO., LTD., e importado pela empresa CEPALAB LABORATÓRIOS LTDA (CNPJ 02.248.312/0001-44).

No dia 03/09/2020 foi emitido o Laudo de Análise de Contraprova

nº 2223.CP.0/2020 com conclusão satisfatória, com a lavratura da Ata nº 08.

Após manifestação de interesse da empresa para realizar a análise na segunda amostra em poder do laboratório oficial, em 29/09/2020 foi realizada nova avaliação para mais uma verificação da sensibilidade do Kit diagnóstico. Para essa análise, o INCQS emitiu o Laudo de Análise da Amostra Testemunho nº 2223.

AT.0/2020 com resultado insatisfatório no ensaio de sensibilidade. Também, foram encaminhadas à Anvisa, as imagens dos cassetes analisados e a Ata nº 13.

Importante destacar neste voto as notas presentes nos laudos emitidos pelo INCQS que concluem:

"nem é o lote homogêneo em seus parâmetros de detecção, tampouco no design do cassete, muito menos nas apresentações comerciais, o que nos faz duvidar de sua procedência".

Sobre a discrepância entre a aparência dos cassetes e quantidade de kits nas apresentações, as quais são diferentes das aprovadas pela área de registro (Gerência de Produtos para Diagnóstico in vitro-Gevit/GGTPS), a recorrente informou in verbis:

"tais divergências decorreram única e exclusivamente da necessidade de se obter matéria-prima a partir de diferentes distribuidores, em razão da pandemia e da alta demanda global de fabricação de testes rápidos" e que "embora as apresentações do Produto apresentem aparência ligeiramente distinta (em razão da necessidade de utilização de diferentes fornecedores de matéria-prima), a Cepalab informa que todas elas refletemipsisliteris informações constantes no dossiê de registro e nas instruções de uso do Produto".

Além disso, respondeu que havia solicitado a alteração nos parâmetros de sensibilidade dos testes e que as diferentes apresentações faziam parte do dossiê de registro do produto.

Diante das alegações da empresa, a Gevit/GGTPS emitiu a NOTA TÉCNICA Nº 88/2020/SEI/GEVIT/GGTPS/DIRE3/ANVISA, que informou a "inexistência de petição que trate de alteração de produto ou de seu desempenho e que a única petição aprovada foi de apresentação comercial do produto, apenas no número de testes, sem alteração do produto em si."

ACPROD então sugeriu, por meio do Despacho nº 966/2020/SEI/CPROD/GIPRO/GGFIS/DIRE4/ANVISA, o cancelamento do CBPF da empresa Qingdao Hightop Biotech Co. Ltd., considerando:

- que a empresa fabricante, por meio da detentora, informou que a alteração se deu por troca de fornecedor;
- a suspeita de adulteração, uma vez que a empresa usou matérias-primas diferentes daquelas estabelecidas no projeto e registradas junto a Anvisa;
- os laudos insatisfatórios apresentados pelo INCQS, e
- por fim, os achados da Foundation for Innovative New Diagnostics-FIND, usadas aqui como evidências adicionais de ausência da qualidade.

Destaco que o FIND é um centro colaborador para fortalecimento de laboratórios e avaliação de tecnologia de diagnóstico do Programa de Monitoramento de kits diagnóstico para COVID-19 da Organização Mundial da Saúde - OMS. Foram reportados quatorze (14) resultados do produto da fabricante Qingdao que variavam de 9,8% a 93,8% para o ensaio de sensibilidade. Dentre esses, apenas duas das quatorze análises, apresentaram sensibilidade acima de 95%. Apesar de não ser um laudo oficial para a ANVISA, é um dado importante fornecido pela OMS, por se tratar de evidência contundente acerca da variabilidade de desempenho dos testes da empresa. As evidências corroboram com a própria declaração da empresa de que utiliza diferentes fornecedores de matérias-primas críticas, podendo isto, impactar no desempenho de seu produto.

Como desenrolar da investigação, respaldada no Rito de Análise Fiscal previsto na Lei Federal nº 6.437, de 20 de agosto de 1977, com resultados insatisfatórios para o ensaio de sensibilidade nos laudos Controle nº 1936.1P.0/2020, Fiscal nº 2223.1P.0/2020 e Testemunho nº 2223.AT.0/2020, foi sustentada pela CPROD/GIPRO/GGFIS a suspeita de adulteração do lote em tela quando comparada à condição registrada, principalmente após as observações do INCQS nos laudos e a constatação de que havia três modelos de cassetes dentro de um mesmo lote.

Cumprido informar que a certificação de Boas Práticas de Fabricação foi concedida para a fabricante Qingdao Hightop Biotech Co. Ltd, em nome Cepalab Laboratórios Ltda, após inspeção in loco pela Anvisa, no período de 10/12/2018 a 13/12/2018, e publicada por meio da Resolução -RE nº 549 de 28/02/2019. Entretanto, conforme a CPROD/GIPRO/GGFIS os resultados dos laudos impactaram na confiança que a empresa Qingdao manteria as condições de boas práticas, conforme concedida pela Anvisa. Neste contexto, diante das justificativas supracitadas, com a comprovação de desvio da qualidade, com a suspeita de adulteração proposital do lote do produto, a GGFIS publicou o cancelamento de Certificação de Boas Práticas de Fabricação - CBPF,

por meio da Resolução-RE nº 4.683, de 16/11/2020.

Tempestivamente, em 1/12/2020 foi interposto recurso sob expediente no 4239901/20-1.

Em 15/12/2020, a CPROD emitiu Despacho nº 1.799/2020/SEI/CPROD/GIPRO/GGFIS/DIRE4/ANVISA, o qual não retratou a decisão proferida. Ademais, sugeriu à Coordenação Processante – CPROC/GGREC a retirada de efeito suspensivo deste recurso (SEI 1266418).

Não há registros de que a CPROC/GGREC direcionou a sugestão de retirada do efeito suspensivo à decisão da DICOL. A Segunda Diretoria entrou em contato com a Gerência-Geral de Recursos-GGREC, pela plataforma de comunicação Teams, no último dia 13 de agosto, e recebeu a confirmação de que por um lapso não houve tratativas para a estada em deliberação. Adicionalmente, esta relatoria informou que a intenção seria colocar o recurso em julgamento ainda em setembro de 2021. Sendo por este motivo, a GGREC entendeu que não haveria tempo hábil para corrigir o fluxo de retirada do efeito suspensivo deste recurso.

Em 7/1/2021 foi publicado o Aresto nº 1.408 no Diário Oficial da União (DOU) nº 4, que conheceu do recurso administrativo sob expediente nº 4239901/20-1 e negou-lhe provimento.

Em 25/1/2021 foi interposto recurso de 2ª instância, sob expediente nº 0324347/21-9, ora em julgamento.

2. Análise

Do juízo quanto à admissibilidade

Registro que todos os pressupostos para o prosseguimento do pleito, conforme disposto no art. 6º da RDC nº 266/2019, foram preenchidos. Deste modo, o presente recurso administrativo merece ser CONHECIDO, procedendo à análise do mérito.

Das alegações da Recorrente

Inicialmente, há argumentação de que já **teve 5 (cinco) pedidos de reunião indeferidos por esta Anvisa**, o que além de impedir a solução rápida e adequada do tema, implicou na violação (i) ao princípio constitucional da ampla defesa; (ii) ao direito de audiência com a Anvisa, previsto no Decreto nº 4.334/2002, no Regimento Interno da Anvisa, e na Portaria nº 1.244/2017; e (iii) ao princípio da isonomia, haja vista as audiências regulares e cotidianamente concedidas pela Anvisa a outras empresas do setor, para debate de assuntos semelhantes.

Também, **apontou que houve ilegalidades no rito da análise fiscal**. Num primeiro momento (1ª Etapa) houve um equívoco com relação à metodologia aplicada para a verificação da sensibilidade declarada pelo fabricante; na Contraprova (2ª Etapa), em perfeita consonância com a disposição legal (§ 7º do Art. 27 da Lei n. 6.437/77), aplicando-se as novas instruções de uso dos testes rápidos, obteve-se o resultado esperado, ou seja, satisfatório; e na Análise de Testemunho (3ª etapa), solicitada pela Anvisa pela primeira vez e de ofício ao INCQS, houve desrespeito à legislação no que concerne à liberalidade dos peritos quanto à escolha da metodologia de análise e, ainda, quanto ao tratamento não isonômico conferido à empresa no que tange à condução das variadas etapas de análise, que saltou aos olhos a incoerência da interferência dos técnicos da CPROD no procedimento de análise do INCQS. Isso porque, não bastasse inaugurar o procedimento de “Análise de Testemunho” (nunca antes solicitado ao INCQS, conforme registrado em ata pelo próprio Instituto), ainda o fez com expressa “recomendação” de não acordar metodologia de análise diferente da que a Anvisa considerou ser a única possível de ser utilizada para a 3ª etapa de análise.

A recorrente afirma que todas as análises obtiveram resultados numéricos muito semelhantes. Porém, as conclusões sobre a sensibilidade foram diferentes, o que se deu apenas em razão de existirem formas distintas de calcular o percentual da sensibilidade. Alega a empresa que a conclusão da Análise Fiscal nº 2223.AT.0/2020 foi “alcançada em procedimento administrativo eivado de vícios e ilegalidades”, sendo as análises fiscais premissas para o cancelamento do CBPF, então deveria este ato também ser nulo.

A empresa Cepalab afirma que nunca houve desvio intrínseco ao produto. A questão se resumiria a qual versão das Instruções de Uso é utilizada para o cálculo de aferição da sensibilidade. Especialmente porque, na Perícia de Contraprova, segundo a empresa, “a metodologia apoiou-se nas Instruções de Uso atualizadas, sem objeção, ao contrário do que ocorreu após intervenção ilegal dessa I. Anvisa”.

Quanto às **referências internacionais**, citou 3 artigos com estudos realizados no Produto da fabricante Qingdao com resultado da análise de sensibilidade maior que 90%. [\[1\]](#) [\[2\]](#) [\[3\]](#)

Ressaltou que a Anvisa, neste contexto pandêmico tem concedido **flexibilizações, sejam normativas ou decisórias**, a fim de minimizar os danos e ampliar o acesso ao tratamento do COVID-19 e que seria neste mesmo cenário, excepcional,

quea CEPALAB espera – com base no princípio da isonomia e razoabilidade – que também seja avaliado seu pleito.

Quanto **aostrés modelos de cassetes distintos**, justificou novamente se tratar de necessidade de se obter matéria-prima a partir de diferentes distribuidores, num período curto de fabricação e apenas em razão da alta demanda global. Afirmou que a “aparência externa” do cassete (i.e. a caixa plástica que reveste a membrana responsável pela análise dos anticorpos) não altera, nem compromete o resultado dos testes e que de acordo com o Relatório das investigações realizadas, os cassetes apenas possuíam aparência distinta, o que em nada alterou sua qualidade e eficácia.

Assim, neste último recurso, a recorrente vem clamar à Dicol que declare a nulidade da r. decisão recorrida, ante alegação de ilegalidades aplicadas no processo; e, alternativamente, caso não seja esse o entendimento, que se acate as razões e os fundamentos apresentados, julgando totalmente procedente este recurso, para o fim de manter válido o CBPF da Qingdao.

Do juízo quanto ao mérito

Diante das alegações apresentadas, esta Segunda Diretoria realizou algumas diligências, registradas no Processo Sei nº 25351.924148/2021-15.

Quanto aos **5 (cinco) pedidos de reunião que não foram atendidos**, cabe esclarecer que a Portaria nº 54, de 27/01/2021, que revogou a Portaria nº 1.244/2017, que disciplina as audiências concedidas a particulares por agentes públicos em exercício na administração pública federal direta, nas autarquias e nas fundações públicas federais, dispõe:

Art. 14. A unidade organizacional poderá recusar a solicitação de agendamento nos seguintes casos: a) se o assunto puder ser esclarecido pela Central de Atendimento da ANVISA; b) se a dúvida puder ser esclarecida na mensagem de resposta ao usuário, sem que seja necessária a reunião; c) se a solicitação for repetida; d) se não houver detalhamento ou clareza das informações exigidas no art. 10º.

Parágrafo único. Situações distintas das previstas neste artigo deverão ser devidamente justificadas via Sistema do Parlatório, em campo específico destinado à informação sobre recusa da solicitação de audiência feita pelo particular

No entanto, cumpre destacar que a Anvisa estabelece a política de atendimento ao setor regulado e à sociedade. Além dos atendimentos em parlatórios, há outros canais de comunicação para o acesso dos usuários em diferentes situações, podendo ser acessado no endereço eletrônico do portal da Anvisa (<http://portal.anvisa.gov.br/contato>). A Agência disponibiliza a Central telefônica 08006429782, Webchat, Formulário eletrônico, Ouvidoria, Serviço de Informação ao Cidadão e Audiências. Desta forma, as solicitações de empresas para agendamento de reuniões com as áreas técnicas deverão, obrigatoriamente, ser efetuadas por meio do portal da Anvisa.

Foram realizadas buscas nas **Gerências Gerais de Recursos, Inspeção e Fiscalização Sanitária e de Produtos para Saúde e Diagnóstico in vitro, bem como na Gerência de Laboratórios de Saúde Pública**. Foram identificadas 03 (três) solicitações da empresa Cepalab Laboratórios no ano de 2020 e sem nenhum registro realizado no ano de 2021, todas direcionadas à GGFIS. Duas solicitações de reuniões foram baseadas nos questionamentos sobre o rito das análises fiscais, metodologia aplicada, análise da documentação apresentada. Estas foram esclarecidas pela área técnica e se baseiam aos fatos já apresentados. Portanto, entende-se que a dúvida apresentada pôde ser respondida por mensagem encaminhada ao recorrente, sem que fosse necessária a reunião.

Sobre as supostas irregularidades aplicadas no **rito da análise fiscal, a Gerência de Laboratórios de Saúde Pública-GELAS**, por meio do Memorando nº 33/2021/SEI/GELAS/DIRE4/ANVISA informou que:

"Conforme o art. 27, § 7º, Lei 6.437/1977, deve ser aplicado na perícia de contraprova o mesmo método de análise empregado na análise fiscal condenatória, salvo se houver concordância dos peritos quanto à adoção de outro. O texto legal deixa a critério dos peritos envolvidos na análise a decisão por adotar na contraprova método diferente daquele adotado na primeira análise. Entretanto, a mudança do método durante o processo analítico deve ser tratada como exceção. No caso concreto registrado no Processo SEI 25351.923584/2020-96, não houve mudança no método aplicado, mas sim nos valores de referência utilizados. Na primeira análise, foram utilizados os valores descritos na instrução de uso que acompanhava o produto, enquanto que na análise de contraprova foram utilizados os valores de referência contidos em uma nova versão da instrução de uso submetida à Anvisa e que ainda estava em fase de publicação. Diante das conclusões divergentes obtidas nas análises de prova e contraprova, a Gelas sugeria realização de novo exame pericial na segunda amostra em poder do laboratório oficial (amostra testemunho), conforme previsto no art. 27, § 8º, Lei 6.437/1977. Adicionalmente, a Gelas recomendou ao INCQS, por meio do Ofício nº 18/2020/SEI/GELAS/DIRE4/ANVISA (1152397), que sempre fosse adotado como padrão de referência para a perícia de contraprova as Instruções de Uso que acompanham a amostra do produto apreendido.

...

Conforme a Lei 6.437/1977, a regra é empregar o mesmo método de análise para avaliar todas as porções da amostra apreendidas para análise fiscal (prova, contraprova e testemunho). Quanto às instruções de uso, a Gelas orientou o INCQS a considerar o documento que acompanha o produto apreendido. De fato, este é o procedimento mais adequado para a realização da análise fiscal, uma vez que o consumidor irá utilizar o produto seguindo as instruções de uso que o acompanham.

...

A fim de uniformizar entendimentos e orientar o Sistema Nacional de Vigilância Sanitária na condução das investigações fiscais analíticas, a Gelas publicou o Guia nº 19 - Guia para Coleta, Acondicionamento, Transporte, Recepção e Destinação de Amostras para Análises Laboratoriais no Âmbito do Sistema Nacional de Vigilância Sanitária; e o Guia nº 51 - Guia para execução de análise fiscal de produtos sujeitos à vigilância sanitária; ambos disponíveis na página de [Laboratórios analíticos](#) do Portal da Anvisa na web."

Sobre a alegação de que a Coordenação de Inspeção e Fiscalização Sanitária de Produtos para Saúde - CPROD estaria interferindo no procedimento de análise do INCQS e que seria uma inovação a execução da análise da amostra de Testemunho, a GELAS, por meio de um Painel de Business Intelligence (BI) disponível na página desta Agência em [Programas de monitoramento analítico](#), informou que até a presente data, foram registrados 466 laudos emitidos. Desse universo, 168 laudos concluíram que as amostras estavam "não conformes". No âmbito específico desse programa, foram registrados 27 laudos de amostras de contraprova e 4 laudos de amostras "testemunho".

Vale lembrar que a análise da amostra testemunho (AT) só é cabível no caso de análise fiscal em que o resultado da primeira análise (Prova) conclui como INSATISFATÓRIA e o resultado da análise da segunda análise (Contraprova - CP), solicitada pela empresa, conclui como SATISFATÓRIA. O mais provável na prática laboratorial é que a análise de contraprova confirme o resultado encontrado na primeira análise, concluindo assim o processo analítico fiscal sem a necessidade de proceder com a análise da amostra testemunho (AT). Sendo assim, a análise da amostra testemunho é algo relativamente raro de acontecer. Em um cenário de maturidade das Boas Práticas de Laboratório - BPL, é esperado que o laboratório oficial registre um número muito pequeno de análises de amostras testemunho, conforme demonstrado nos números acima.

Considerando o universo de análises no âmbito do programa de monitoramento analítico de Kits de diagnóstico in vitro da Covid-19, é possível inferir que o evento de análise de amostra de testemunho por parte do INCQS é menor em relação à análise de prova e de contraprova, devido às características próprias do rito de análise fiscal. Entretanto, o Instituto tem registros de ocorrência deste tipo de análise, afastando assim a alegação da empresa de que se estaria "inaugurando o procedimento, nunca antes solicitado ao INCQS". Ademais, o procedimento analítico fiscal é praticado no Brasil há mais de 40 anos e está definido no Art. 23 da Lei 6.437/1977.

A **CPROD**, por meio do Memorando nº 334/2021/SEI/CPROD/GIPRO/GGFIS/DIRE4/ANVISA, informou que para disciplinar e harmonizar os requisitos para cancelamento e dar tratamento equânime às concessões de CBPF, a Gerência Geral de Inspeção e Fiscalização Sanitária (GGFIS) implementou o POP-GGFIS-045 que estabelece diretrizes para o Cancelamento de Certificados de Boas Práticas de Fabricação e de Distribuição e/ou armazenagem de empresas de produtos para saúde (v.00, vigente desde 13/01/2020):

A abertura do processo de cancelamento de CBPF/CBPDA deve estar diretamente vinculada aos casos de descumprimento das boas práticas. Este descumprimento deve ser apresentado por meio de relatório (derivado de inspeção de BPF ou investigação) **emitido por autoridade sanitária competente em qualquer esfera de ação** (federal, estadual, municipal, distrital, Mercosul ou MDSAP);

O relatório elaborado pela equipe técnica descreve que o dossiê de investigação aberto para o caso, sob Datavisa nº 2206375/20-7 (SEI nº 25351.923584/2020-96), concluiu pela existência de adulteração do produto e descumprimento de BPF. Houve a comprovação da fabricação de produtos com características diferentes dentro de um mesmo número de lote descumprindo o princípio da homogeneidade de lote.

Esta não conformidade detectada foi classificada como de impacto direto, Grau 5, classificada pelo POP-SNVS-016: "Quando se tratar de NC relacionada a fraude (falsificação de dados, documentos e produtos) ou adulteração (fabricação de produtos para saúde utilizando matérias primas/processos diferente daqueles estabelecidos no projeto e registrados junto a Anvisa), a NC deverá ser classificada como Grau 5. (I.189 a 192)".

O referido procedimento estabelece que a existência de uma NC Grau de Risco 5 é suficiente para categorizar a unidade fabril como insatisfatória (I. 219 e 220). Em uma inspeção sanitária em que essa situação tivesse sido verificada, a fabricante seria enquadrada como insatisfatória, o que levaria ao indeferimento da petição de certificação, ou ao seu cancelamento, como foi o caso.

Dessa forma, a CPROD considera que a medida pode ser considerada proporcional à NC identificada e harmonizada com demais procedimentos para concessão e cancelamento de CBPF, com fulcro no inciso X, art. 7º, da Lei nº 9.782/99, e art. 10 da RDC nº 39/2013.

Também, considerou as evidências documentais suficientes para a tomada desta decisão e descartou a necessidade de uma inspeção presencial, pelo princípio da eficiência, pois em 2020, as restrições de deslocamento eram ainda mais rígidas. Com relação à inspeção remota, a CPROD justificou que, apesar de prevista na RDC nº 346/2020, nos casos de inspeções investigativas torna o trabalho ainda mais desafiador, pois há limitações inerentes a essa modalidade de avaliação - logística, necessidade de comunicação em tempo real, delay entre as solicitações por parte do regulador e as respostas pela

empresa, o que leva ao risco de não realizar uma avaliação adequada por parte do regulador, sobretudo nesta situação em que o desvio foi constatado, documentado pelo fabricante e, sua causa, devidamente esclarecida.

Sobre as alegações da recorrente quanto aos cassetes, a **Gerência de Produtos para Diagnóstico in vitro (GEVIT)**, por meio do Memorando nº 1/2021/SEI/GEVIT/GGTPS/DIRE3/ANVISA, informou que o cassetepode sim influenciar na sensibilidade e uniformidade do produto. O **desenho do cassete** pode influenciar no volume de amostra/diluyente, na forma de leitura, na disposição dos resultados e por fim no desempenho do produto.

De acordo com o Art. 29 da RDC nº 36/2015 que dispõe sobre o registro de produtos para diagnóstico in vitro no Brasil, é parte do dossiê técnico as imagens do produto (fotografias, desenhos, diagramas do produto ou do conjunto de seus componentes), sendo permitido apenas um modelo do produto regularizado nesta Anvisa. Esta informação permite, dentre outros fatores, correlacionar a identidade visual do que foi registrado com o que é apresentado ao mercado brasileiro.

A GEVIT também informou que para provar que uma alteração de modelo e esquema de cassete não altera o desempenho de um produto seria necessária uma avaliação do desempenho do produto com os modelos de cassete envolvidos e uma comparação dos resultados. A análise desse tipo de documentação é feita quando a empresa detentora do registro submete um pedido de alteração junto a ANVISA.

A CEPALAB, em 18/08/2020, protocolou expediente de alteração, Datavisa nº 2763272/20-5, referente à alteração de informações do dossiê técnico (aprovação requerida), com intuito de alterar as características do produto, modificando as informações de desempenho, orientações de uso e interpretação de resultados **alterando o desenho do produto que deixava de ser cassete duplo de avaliação individualizada** de anticorpos para ser **assete único com ambos os anticorpos presentes na mesma tira**. A alteração foi deferida em 08/09/2020.

Após essa exposição, destaco algumas considerações:

Durante a fase inicial da pandemia do novo coronavírus, o projeto, o desenvolvimento, a validação, a verificação e a implementação de testes de diagnóstico foram ativamente abordadas por um grande número de fabricantes de testes de diagnóstico. Centenas de testes moleculares e imunoenaios foram desenvolvidos rapidamente, embora muitos ainda aguardam uma validação clínica e aprovação formal. Entretanto, mesmo neste cenário, é mantida a importância do controle de qualidade e estratégias para a produção em alta escala conforme as diretrizes das boas práticas de fabricação e que sejam superadas as dificuldades para a ampla implementação dos novos testes diagnósticos que não passaram pela avaliação e validação clássicas.

A pandemia COVID-19 reposicionou a medicina laboratorial no centro dos sistemas de saúde. A maior expansão da capacidade de teste no nível de atenção primária é um passo fundamental para a rápida detecção e identificação de indivíduos que têm a COVID-19. O rápido diagnóstico ajuda a prevenir a transmissão da doença para a comunidade. No entanto, essa expansão sistemática da capacidade do rápido diagnóstico requer o desenvolvimento de testes rápidos eficientes, com sensibilidade e especificidade adequadas ao que se propõem.

Lembro que os ensaios de base imunológica, como ensaios de fluxo lateral, geralmente são projetados para detectar anticorpos IgA, IgM e/ou IgG humanos ou antígenos de vírus. Os testes imunológicos detectam as consequências da infecção pelo vírus no hospedeiro, ou seja, são mais frequentemente focados na detecção de anticorpos específicos contra o vírus.

A sensibilidade analítica de um ensaio geralmente descreve a menor quantidade de analito que pode ser medida com precisão por meio de um ensaio. Entretanto, a sensibilidade e sua medição podem variar com o ambiente clínico. A sensibilidade de um teste exige que consideremos os múltiplos fatores do contexto, tais como a frequência que o teste é usado, a quem ele é aplicado, em qual momento no curso de uma infecção o teste funciona e se seus resultados são válidos a tempo de prevenir a disseminação da doença. A sensibilidade analítica indica a probabilidade de que o teste seja positivo para amostra biológica e qual a concentração mínima do analito pode ser detectada.

É de amplo conhecimento, que testes diagnósticos imprecisos e com problemas na sensibilidade prejudicam os esforços de contenção da pandemia. A sensibilidade menor do que a declarada pode levar a erros diagnósticos e aumentar o risco de resultados falso-negativos. Um diagnóstico inicial incorreto pode dificultar as medidas de identificação e contenção de casos que são positivos, mas que se apresentam como negativos, ou seja, ao invés de auxiliar a contenção de casos, pode elevá-lo.

A atual pandemia de COVID-19 tem sustentado a posição central dos testes diagnósticos no controle de surtos. A rápida implementação dos testes COVID-19 exige uma avaliação crítica e superação dos obstáculos durante o processo de desenvolvimento e

regulamentação. Projeto de teste, validação e verificação, aprovação de uso emergencial e fabricação de kits de teste em grande escala são apenas alguns exemplos de tais obstáculos.

Além disso, testes rápidos de detecção de antígenos também foram desenvolvidos para detectar infecção ativa. No entanto, em comparação com o RT-PCR, os testes de detecção rápida de antígenos carecem de sensibilidade e, devido ao maior risco de resultados falso-negativos, são considerados um coadjuvante dos testes de RT-PCR.

O uso de imunoensaios no ponto de atendimento (POC) continua a ser universalmente aceito como parte da estratégia de controle pós-restrição do COVID-19. É importante notar que todos os novos testes precisam urgentemente de valores de corte clínicos úteis para ajudar a aumentar seu valor médico. No momento, os resultados negativos em qualquer um desses tipos de teste não excluem completamente as infecções atuais ou passadas devido a possíveis resultados falso-negativos.

No Brasil, muitas instalações de teste drive-thru foram estabelecidas assim que os testes COVID-19 se tornaram disponíveis. Muitos laboratórios optaram pela externalização dos testes, usando tendas, edifícios dedicados e realização nas farmácias e drogarias, apoiando a necessidade contínua de ampliação de resultados rápidos e confiáveis.

Outro ponto a considerar é o alto impacto dessa pandemia no equilíbrio da cadeia de suprimentos, resultando na interrupção, redução ou mesmo na paralisação da escala de produção de determinados produtos utilizados nas áreas da saúde. Ainda sentimos as interrupções na oferta, na demanda e na infraestrutura logística. Essas interrupções também foram perceptíveis nos testes de diagnóstico da COVID-19. A estreita interoperabilidade da cadeia de abastecimento, o bloqueio físico inicial e a alta demanda dos produtos provenientes da China significava que esta manufatura seria um dos setores econômicos mais atingidos, principalmente por este país ser um dos maiores fornecedores para todo o mundo. Portanto, um duplo gargalo surgiu no início da pandemia em termos de abastecimento de materiais biológicos, reagentes e descartáveis, bem como de abastecimento de fontes primárias para a manufatura.

No entanto, a rápida publicação de diretrizes formais não significa necessariamente um aumento da capacidade de produção de testes de diagnóstico, uma vez que a produção de tais testes tende a ter uma especificação tecnológica particular com fabricação complexa e, portanto, a flexibilidade e escalabilidade de fabricação não são simples de alcançar. Durante uma pandemia, o fardo da doença também limita a disponibilidade de pessoal e a necessidade de trabalhar em condições protegidas, com o uso de máscaras e macacões, que podem comprometer a eficiência produtiva.

Considere importante lembrar este cenário, pois até acredito que fatores diversos da pandemia podem ter favorecido a inclusão de diferentes tipos de cassetes na produção dos lotes dos kits pela Qingdao e destinados ao Brasil. Entretanto, tal justificativa não se sustenta como prerrogativa para a importação, distribuição e permissão de uso do kit diagnóstico fora das condições registradas e fora da especificação de sensibilidade estabelecida para o produto.

Desta forma, na avaliação desta relatoria, a adoção das medidas restritivas de interdição estabelecidas pela Anvisa, como a proibição da comercialização, distribuição, importação, uso e recolhimento do produto, está fundamentada nas diretrizes sanitárias, devendo ser adotadas as demais medidas no Processo Administrativo Sanitário (PAS). Além disso, a fabricação e exportação para o Brasil de um mesmo lote de produto com discrepâncias qualitativas em discordância com o registro na Anvisa, conforme a Resolução de Diretoria Colegiada RDC nº 16/2013, configura infração sanitária e descumprimento à Lei nº 6.360/1976.

Neste contexto, não está em discussão a infração sanitária e o recolhimento do produto, conforme já narrado neste voto. Discutimos aqui, o cancelamento da certificação de boas práticas de fabricação, que atinge não somente o kit diagnóstico, mas a empresa Cepalab e outras importadoras, bem como os demais produtos fabricados na linha de produção da Qingdao e que podem ser exportados para o Brasil.

Nos termos da Resolução RDC nº 497, de 20 de maio de 2021, o certificado de Boas Práticas de Fabricação (CBPF) é documento emitido pela Anvisa atestando que determinado estabelecimento cumpre com os requisitos técnicos de Boas Práticas de Fabricação, dispostos na legislação em vigor, necessários à comercialização do produto. A Certificação de Boas Práticas de Fabricação de Produtos para Saúde é concedida para cada estabelecimento, por classificação de risco de produtos.

No momento, é importante mencionar o PARECER n. 00054/2019/CCONS/PFANVISA/PGF/AGU, que traz a manifestação da Procuradoria quando consultada sobre a legalidade da Resolução da Diretoria Colegiada – RDC nº 153/2017, que dispõe sobre a classificação do grau de risco para as atividades econômicas sujeitas à vigilância sanitária para fins de licenciamento e dá outras providências. Esta consulta se referiu ao art. 12 do mencionado ato normativo, que enumera situações em que a licença sanitária poderá ser suspensa, ensejando a consequente interdição cautelar do estabelecimento até sua regularização. Assim, o referido PARECER descreve que:

"...a atuação de uma pessoa física ou jurídica por uma autoridade sanitária somente tem lugar quando constatada a ocorrência de uma infração sanitária descrita em alguma lei sanitária que preveja também a respectiva penalidade, o que ensejará a instauração de um processo administrativo próprio destinado a apurá-la. Por isso, prevê o inciso XXIV do art. 7º da Lei nº 9.782/99, como competência da ANVISA, "autuar e aplicar as penalidades previstas em lei".

Todavia, para a correta compreensão do alcance e sentido do art. 12 da RDC nº 153/2017, objeto da consulta sub examine, afigura-se essencial diferenciar sanção administrativa - aplicável pela Administração como resultado de uma infração administrativa, espelhando atividade repressiva decorrente do poder de polícia (poder sancionador) - de suspensão ou cassação do consentimento administrativo anteriormente dado para a prática de determinada atividade - em decorrência do descumprimento, pelo administrado, dos requisitos instituídos em regulamento para sua concessão e manutenção.

De fato, no exercício do poder de polícia, além de aplicar sanções administrativas (atuação repressiva), a Administração frequentemente dispensa consentimento aos administrados para o exercício de determinadas atividades, por meio de licenças, permissões e autorizações (atuação preventiva).

...

Denota-se, assim, que ao prever a suspensão da licença, a RDC nº 153/2017 não está permitindo que os órgãos de vigilância sanitária locais imponham penalidades administrativas em decorrência de uma infração sanitária à revelia de dispositivo legal que assim determine. Na realidade, o art. 12 do referido regulamento apenas explicita a possibilidade de os órgãos de vigilância sanitária suspenderem o consentimento administrativo anteriormente concedido para a prática de determinada atividade de interesse à saúde, de forma automática e eletrônica, sem prévia inspeção ou análise documental, em face da posterior constatação do descumprimento das condições de operabilidade.

A suspensão da licença, nas situações previstas no art. 12 da RDC nº 153/2017, não é modalidade de sanção administrativa (embora a cassação possa também ser erigida a tal condição, como se nota, por exemplo, do art. 2º, XI, da Lei nº 6.437/77), mas sim uma forma de supressão temporária da autorização administrativa que tem lugar quando verificado que seu titular não tinha originalmente ou perdeu as condições necessárias para o exercício de atividades de interesse à saúde. É, noutros termos, a retirada do ato de consentimento estatal em virtude da não observância, pelo administrado, dos requisitos impostos por lei ou pela Administração. Por isso, não se exige sua previsão em lei em sentido estrito (princípio da tipicidade), podendo vir disciplinada no mesmo ato normativo que regule os procedimentos para a concessão da licença, em função do princípio do paralelismo das formas.

...

Por fim, importante ressaltar que, ainda que a suspensão e a interdição não configurem sanções nas hipóteses previstas no art. 12 da RDC nº 153/2017, deve-se instaurar procedimento administrativo específico destinado a apurar o descumprimento dos requisitos legais e regulamentares para a manutenção da licença, em respeito à garantia do devido processo legal e seus corolários, contraditório e ampla defesa. Como resultado do processo, poderá o órgão competente de vigilância sanitária conceder o licenciamento e levantar a interdição cautelar imposta, nos casos de posterior regularização das pendências verificadas, ou, quando isso não ocorrer, cassar definitivamente o ato administrativo de consentimento estatal."

Adicionalmente, a Procuradoria emitiu o PARECER-CONS nº 74/2016/PF-ANVISA/PGF/AGU (1268050) para orientar sobre a comercialização de produtos para saúde após expiração do Certificado de Boas Práticas de Fabricação, há a conclusão de que há a necessidade de suspensão dos efeitos do registro quanto a comercialização ou exposição ao consumo dos produtos até a regularização da documentação, porém não sendo prevista a invalidade do registro, em observância ao princípio da precaução.

É possível perceber, pelos documentos emitidos pelas áreas de inspeção e fiscalização de produtos para saúde da GGFIS, que o ato de cancelamento do certificado da BPF decorreu após avaliação do caso concreto e da aplicação do procedimento operacional padrão, harmonizado na CPROD/GIPRO/GGFIS. Se o mesmo fato fosse identificado durante a inspeção, o pedido de certificação seria indeferido.

Importante ressaltar os benefícios para a qualidade da atuação regulatória, quando há o estabelecimento e adoção de POP's para harmonização dos processos e decisões da Anvisa e do Sistema Nacional de Vigilância Sanitária. Estabelecer padrões e modelos é considerado uma boa prática para o fortalecimento e a melhoria contínua da cultura da qualidade. O estabelecimento de matriz de risco é fundamental para apoiar as ações de avaliação e gerenciamento de risco, em especial no campo sanitário. Nesse particular, registro que a área mais evoluída na Anvisa e que adota as melhores práticas para estabelecer a metodologia, sistematizar e organizar a avaliação de risco é a Gerência Geral de Inspeção e Fiscalização Sanitária -GGFIS.

A garantia da segurança, eficácia e qualidade de produtos sujeitos a controle sanitário é uma preocupação constante dos serviços de vigilância sanitária. De forma a aperfeiçoar o monitoramento de tais produtos, tem-se tornado cada vez mais comum a aplicação de metodologias de avaliação de risco na condução de inspeções e nas decisões de fiscalizações.

Não obstante, mesmo considerando as diferenças entre os produtos sob o escopo de atual da GGFIS, há necessidade de aprimoramento e convergência entre os diferentes procedimentos para a categorização de não conformidades, classificação de estabelecimentos quanto ao cumprimento das boas práticas e determinação do risco frente ao

descumprimento de atributos críticos de registro (atributo diretamente responsável pela pureza, identidade, segurança ou eficácia/eficiência de um produto) ou que possa apresentar risco latente ou imediato à saúde.

A CPROD/GIPRO/GGFIS atribui a não conformidade do caso em debate como adulteração e, portanto, uma categorização crítica para o Kit diagnóstico, uma vez que houve comprometimento do atributo de qualidade e eficiência do produto, o que resultou no seu recolhimento. Entretanto, não restou comprovada que tal irregularidade compromete o cumprimento das boas práticas de fabricação da empresa para a produção desse kit diagnóstico respeitando as condições do registro e também dos demais produtos fabricados nas linhas anteriormente certificadas pela Anvisa, após inspeção in loco em 2019.

Em que pese as dificuldades em tempos de pandemia e as restrições impostas à circulação de pessoas que impõem barreiras a atuação fiscalizatórias, a Agência vem buscando se reinventar e adotar as melhores estratégias para solucionar os problemas e não prejudicar os administrados. É um esforço hercúleo fazer uma avaliação de risco considerando múltiplos fatores. Também, não podemos afastar o cenário pandêmico que acomete e impactou severamente a cadeia de abastecimento, o histórico da empresa e seus produtos. Para isto devemos ter também um monitoramento vigilante. Ademais, o procedimento operacional padrão orienta quase a totalidades dos casos, mas nunca devemos perder o olhar crítico e a discricionariedade técnica permitida a esta Agência.

Neste recurso é possível identificar que na avaliação da CPROD/GIPRO/GGFIS, há “incertezas” sobre os controles da empresa em relação à qualificação de seus fornecedores, à validação, ao controle de qualidade e comunicação com seus clientes. Todavia, é importante no processo de cancelamento da certificação das BPFs uma avaliação sistêmica, o que resta prejudicado no processo. Impedir que a empresa forneça todos os seus produtos ao Brasil, sem mais fundamentos, me parece uma ação que necessita de uma investigação mais ampla. Por exemplo, que seja avaliado o cenário quanto a regularidade de outros produtos fabricados pela empresa e disponibilizados para o Brasil, a essencialidade para a saúde pública dos produtos, o histórico de queixas técnicas, verificação se essa empresa recebeu inspeção de autoridade que tenha semelhança de medidas com Brasil, como os países membro do Fórum Internacional de Reguladores de Dispositivos Médicos (IMRDF) e do Programa de Auditoria Única em Produtos para a Saúde (MDSAP), solicitações de documentos adicionais da garantia da qualidade e do controle de mudanças da empresa e outros quesitos que a expertise da GGFIS entender pertinente.

Importante deixar claro que não há impedimento para que a GGFIS cancele uma certificação de boas práticas de fabricação anteriormente concedida. Entretanto, a medida deve ser avaliada de forma holística, sustentada, considerando os riscos e o direito a ampla defesa e o contraditório.

Para medidas em que há a necessidade de sanar o dano à saúde, ou mesmo atuar com cautela e precaução, há ferramentas legais pragmáticas, objetivas e efetivas, nos termos da Lei nº 6.437 de 20 de agosto de 1977. Assim, sem a necessidade imediata de cancelar o CBPF e com a devida motivação, a GGFIS pode proibir a importação, fabricação, distribuição e uso de produtos sujeitos à vigilância sanitária, inclusive, proibir a entrada no país de qualquer produto proveniente da linha certificada.

É de amplo conhecimento que comercializar produtos fora das condições aprovadas no registro, expõe falhas na garantia da qualidade em controlar as mudanças e demonstra fragilidades na política da qualidade da empresa, afetando as boas práticas de fabricação. Deste modo, há a necessidade de adoção de medidas corretivas e revisão da classificação de risco da empresa, suscitando inclusive novas inspeções.

Apesar de estarmos tratando de produto para saúde (kit diagnóstico) é pertinente, fazer um paralelo com a atuação da GGFIS para a categoria medicamento, um produto de maior risco à saúde. Há inúmeros exemplos, de situações em que GGFIS identifica que um medicamento está sendo comercializado com condições não aprovadas no registro, por exemplo diferenças relacionadas à formulação (excipientes e/ou insumo farmacêutico ativo), local de fabricação, processo produtivo ou embalagem, e corretamente a GIMED/GGFIS executa as determinações pertinentes de interdição e recolhimento, retirando o produto não conforme de circulação e prosseguimento das demais sanções, com a devida instauração do Processo Administrativo Sanitário e seu julgamento. Porém, na maioria das vezes, não há o cancelamento da certificação de boas práticas de fabricação da empresa.

Preciso pontuar que temos a mesma Anvisa fazendo procedimentos diferentes para situações semelhantes!

Do mesmo modo preciso destacar que a GGFIS é a área que mais adotou medidas para a Anvisa ser reconhecida no Programa de Auditoria Única em Produtos para a Saúde (Medical Device Single Audit Program – MDSAP), no Programa Internacional de Racionalização de Inspeções de Boas Práticas de Fabricação (BPF) de Insumos Farmacêuticos Ativos (IFAs) e ser membro do Cooperação em Inspeção Farmacêutica – PIC/S. Portanto, a GGFIS tem a experiência e a competência para a promoção da melhoria contínua dos seus procedimentos e gerenciamentos da qualidade.

Relembro que a requerente, em 18/08/2020, protocolou alteração de

informações do dossiê técnico (aprovação requerida), com intuito de alterar as características do produto, modificando as informações de desempenho, orientações de uso e interpretação de resultados alterando o desenho do produto que deixava de ser cassete duplo de avaliação individualizada de anticorpos, para ser cassete único com ambos os anticorpos presentes na mesma tira. A alteração foi deferida em 08/09/2020 pela Gerência-Geral de Tecnologia de Produtos para Saúde (GGTPS).

Dito isso, esta Segunda Diretoria reitera que a qualidade dos produtos sujeitos a vigilância sanitária, além de ser um atributo de caráter legal, é um compromisso ético e moral, que deve obrigatoriamente ser atendido por todas as empresas que comercializam produtos no Brasil. Ou seja, os kits diagnóstico a serem usados na população brasileira devem atender aos padrões de qualidade e às diretrizes de boas práticas de fabricação e controle estabelecidas pela autoridade sanitária do Brasil, a Anvisa.

3. Voto

Neste sentido, considero importante a reavaliação da CPROD/GIPRO das não conformidades que fundamentam a manutenção do cancelamento da Certificação de Boas Práticas de Fabricação da empresa Qingdao Hightop Biotech Co. LTD.

Assim, voto por **CONHECER do recurso e DOU-LHEPROVIMENTO** para que a CPROD /GIPRO/GGFIS **reabra o processo de cancelamento de CBPF**, sob expediente nº 2897375/20-5, e **reavalie a necessidade da manutenção ou não do Areston nº 1.408 de 07/01/2021**, que manteve a decisão de cancelar a Certificação de Boas Práticas de Fabricação da empresa Qingdao Hightop Biotech Co LTD., bem como da **Resolução-RE nº 4.683 de 16/11/2020**, publicada no DOU de 17/11/2020, considerando todo o exposto neste voto.

Também, a CPROD deve avaliar a necessidade de adotar as medidas restritivas de proibir a importação de produtos fabricados na empresa Qingdao Hightop Biotech Co. LTD até a comprovação de que empresa Qingdao Hightop Biotech Co. LTD retomou as condições necessárias para a continuação da exportação de seus produtos ao Brasil.

Por fim, relembro a necessidade de instauração de Processo Administrativo Sanitário-PAS com a finalidade de se apurar o descumprimento dos requisitos legais e regulamentares, em respeito à garantia do devido processo legal, contraditório e ampla defesa, o qual também poderá decidir pela manutenção ou cancelamento do CBPF.

É o meu voto que submeto às considerações dessa DICOL.

[1] "Clinical Characterisation of Eleven Lateral Flow Assays for Detection of COVID-19 Antibodies in a Population" - Instituto Suíço de Bioinformática

[2] "The Journal of Infectious Diseases", sob o título "Evaluation of Serological Tests for SARS - Universidade de Oxford CoV-2: Implications for Serology Testing in a Low-Prevalence Setting" -

[3] "Post-market validation of serological assays for COVID-19" - "Doherty Institute



Documento assinado eletronicamente por **Meiruze Sousa Freitas, Diretora**, em 14/10/2021, às 18:40, 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 **1635337** e o código CRC **4DBCC20F**.