

VOTO Nº 72/2022/SEI/DIRE5/ANVISA

Processo nº 25351.902341/2022-86
Expediente nº 3032753/22-8

Analisa solicitação de autorização excepcional para isenção de apresentação do Certificado de Análise - CoA para a LI nº 21/2843283-0 pela Secretaria de Saúde do Estado do Ceará.

Área responsável: Gerência-Geral de Portos, Aeroportos, Fronteiras e Recintos Alfandegados (GGPAF/DIRE5)

Relator: Alex Machado Campos

1. RELATÓRIO

Cuida o presente processo de solicitação da Secretaria de Saúde do Estado do Ceará para isenção de apresentação do Certificado de Análise - CoA para a Licença de Importação nº 21/2843283-0, de 20/01/2022 (SEI nº 1757524). A citada LI, que se encontra em exigência para apresentação desse certificado, está relacionada à importação de 480 comprimidos do medicamento Ceenu® (lomustina) 10 mg, fabricado pela Bristol-Myers Squibb, EUA, que foi aprovada pela Diretoria Colegiada em reunião realizada por meio do Circuito Deliberativo – CD 4/2022 – Importação em Caráter Excepcional, de 3/1/2022 (SEI nº 1734408).

Argumenta a Secretaria de Saúde que o fabricante não fornece este documento, por considerá-lo confidencial (SEI nº 1757528).

O medicamento será administrado pelo Hospital Infantil Albert Sabin (HIAS), vinculado à Secretaria de Saúde do Estado do Ceará, e destina-se ao tratamento de pacientes pediátricos com gliomas de alto grau (tumores cerebrais malignos) em primeira linha após recidiva. A requerente solicitou a importação em razão da dificuldade na aquisição do produto, considerando que a empresa fabricante do produto registrado no Brasil, qual seja, o Citosal, da Bristol-Meyers Squibb notificou a descontinuação definitiva do produto no mercado nacional em 09/04/2021.

Por oportuno, a Quinta Diretoria solicitou à Secretaria de Saúde do Ceará que entrasse em contato com o fornecedor do produto para verificar a possibilidade de apresentação do certificado de liberação do lote pela garantia da qualidade da empresa fabricante ou declaração do fornecedor atestando que o produto a ser importado não possui o certificado de análise. Como resposta, foi encaminhado o mesmo documento ora apresentado, no qual consta a informação de que o fabricante não fornece o certificado (SEI nº 1891941).

É o relatório, passa-se à análise.

2. ANÁLISE

Para subsidiar a presente análise, manifestaram-se neste processo a Gerência-Geral de Medicamentos (GGMED/DIRE2) e o Posto de Anuência de Importação de Medicamentos (PAFME/GCPAF/GGPAF/DIRE5).

A GGMED, por meio da Nota Técnica nº 27/2022/SEI/GGMED/DIRE2/ANVISA (SEI nº 1775360), ratifica a informação de notificação de descontinuação do produto datada de 09/04/2021 e acrescenta que, diante das informações disponibilizadas, não é possível confirmar que os medicamentos Ceenu®, objeto da importação, e Citostal®, registrado no Brasil, são o mesmo produto, apesar de terem como fabricante a empresa Bristol Myers-Squibb.

Em relação ao certificado de controle de qualidade, a área técnica pondera que o Certificado de Análise compila os ensaios físico-químicos realizados para a liberação do lote ao mercado, ou seja, o certificado traz os resultados obtidos nos testes realizados para demonstrar que um determinado lote alcançou todas as especificações de qualidade e pode ser liberado ao consumo.

O PAFME, por sua vez, reporta que a LI nº 21/2843283-0 foi protocolada junto à Anvisa em 11/01/2022, por meio do processo de importação 25351.017169/2022-63, o qual foi analisado e entrou em exigência, com a solicitação dos seguintes documentos:

- 1) Apresentar cópia de um dos originais do conhecimento de embarque;
- 2) Apresentar certificado de análise do lote do produto importado neste LI.**
- 3) Informar no formulário de petição e demais documentos o lote do produto que está sendo importado.

A referida área técnica faz referência ao § 1º do Art. 3º da RDC nº 488, de 7 de abril de 2021:

Art. 3º O processo de importação de que trata esta Resolução deve ser instruído com os seguintes documentos:

I - comprovante da regularização do produto na Anvisa ou, no caso de produto não regularizado, autorização da Diretoria Colegiada ou da Diretoria relatora, conforme o caso, para a importação em caráter excepcional;

II - Licença ou Alvará Sanitário da unidade de saúde destinatária da importação por órgão de vigilância sanitária competente, no caso de unidades de saúde privadas;

III - Autorização de Funcionamento de Empresas (AFE) da prestadora de serviço de importação por conta e ordem de terceiro e por encomenda, para a atividade de importar produtos sujeitos à vigilância sanitária, se for o caso;

IV - contrato comprobatório da relação comercial entre a unidade de saúde e o importador por conta e ordem de terceiro ou por encomenda;

V - documento comprobatório do vínculo entre a unidade de saúde e sua entidade vinculada; e

VI - declaração da pessoa jurídica detentora da regularização (DDR) do produto junto à Anvisa autorizando a importação conforme modelos nos anexos I, II e III desta Resolução, devendo:

a) estar vinculada a 1 (uma) única e exclusiva unidade de saúde, sendo vedado o repasse dessa autorização;

b) no caso de importação por conta e ordem de terceiro e por encomenda realizada por meio de entidade vinculada à unidade de saúde, a declaração deve especificar tal situação, citando todos os órgãos intervenientes na operação;

c) possuir validade jurídica, com vigência de até 90 (noventa) dias contados da sua assinatura;

d) ser subscrita pelo responsável legal ou representante legal do detentor da regularização; e

e) expressar compromisso de observância e cumprimento das normas e procedimentos estabelecidos pela legislação sanitária, bem como de ciência das penalidades as quais está sujeito, nos termos da Lei nº 6.437, de 20 de agosto de 1977.

§1º A instrução processual de que trata o caput deve ser realizada em conformidade com o disposto no Capítulo XXXIX da Resolução de Diretoria Colegiada - RDC nº 81, de 5 de novembro de 2008, e suas atualizações.

§2º Os documentos submetidos de forma eletrônica devem estar assinados digitalmente por responsável legal ou representante legal da empresa importadora, com a utilização de certificados do tipo e-CNPJ ou e-CPF, emitidos por autoridades certificadoras reconhecidas pela Infraestrutura de Chaves Públicas Brasileira - ICP/Brasil.

Acrescenta, ainda, que a importação de medicamentos deve adequar-se

Subseção III - Procedimento 5.3. - Medicamentos

44. A importação de medicamentos em geral, não enquadrados nas disposições anteriores, na forma de matéria-prima, produto semi-elaborado, produto a granel ou produto acabado, conforme enquadramento dos produtos disponível no sítio eletrônico da ANVISA estará sujeita ao registro de Licenciamento de Importação no SISCOMEX, submetendo-se à fiscalização pela autoridade sanitária antes de seu desembaraço aduaneiro.

45. O processo de importação deverá ser instruído com os seguintes documentos:

- a) Petição para Fiscalização e Liberação Sanitária de que trata o subitem 1.2. do Capítulo II;
- d) Fatura Comercial - "Invoice";
- e) Conhecimento de Carga Embarcada;
- g) Laudo Analítico de Controle de Qualidade, por lote ou partida, emitido pelo fabricante, exceto quando se tratar de importações de padrões de referência primários;
- i) Declaração do detentor do registro autorizando a importação por terceiro.

Desse modo, conforme concluiu a área técnica, a legislação vigente não prevê a dispensa de apresentação de laudo analítico de controle de qualidade quando da importação de medicamentos por unidade de saúde, nos termos da RDC nº 488, de 2021, razão pela qual tal dispensa demanda autorização excepcional pela Diretoria Colegiada da Anvisa.

A lomustina é um quimioterápico antineoplásico e está registrado no Brasil como terapia paliativa (tratamento para aliviar os sintomas provenientes da doença) em associação com outras modalidades de tratamento ou em combinações estabelecidas com outros agentes quimioterápicos aprovados nas seguintes doenças: a) Tumores cerebrais – ambos primários e metastáticos (doença em um local distante daquele onde ela surgiu primeiro), em pacientes que já tenham recebido tratamento cirúrgico e/ou radioterápico apropriado; e b) Doença de Hodgkin - como terapia secundária, em combinação com outros medicamentos aprovados, em pacientes que apresentem recidivas durante o primeiro tratamento ou quando este houver falhado.¹ Trata-se de um agente alquilante do grupo das nitrosureias e, por sua propriedade lipofílica, é capaz de atravessar a barreira hematoencefálica, o que confere sua aplicação nos tumores cerebrais.² Está previsto, inclusive, em protocolo clínico do Ministério da Saúde para tratamento de câncer cerebral do adulto.³

Após a comunicação de descontinuação de fabricação da lomustina no Brasil, algumas sociedades médicas manifestaram preocupação com o desabastecimento do produto, alegando tratar-se de medicamento com valor acessível, com boa resposta terapêutica e perfil de segurança em pacientes com linfoma elegíveis para transplante.⁴

O produto Citostal possui registro sanitário desde 1995 e está previsto em protocolos clínicos do Ministério da Saúde. Trata-se, portanto, de um quimioterápico já utilizado no mercado, que tem apresentado boa resposta terapêutica e cujo desabastecimento pode causar dano considerável ao tratamento dos pacientes oncológicos.

A RDC nº 488/2021 estabelece que a instrução processual deve ser realizada em conformidade com o disposto no Capítulo XXXIX da RDC nº 81/2008, a qual prevê a apresentação do laudo analítico do controle de qualidade. Contudo, a apresentação de tal documento foi negada pelo fabricante nos EUA, por considerá-lo documento confidencial. Acrescenta-se o fato de que o fabricante do produto é a Bristol-Meyers Squibb, mesma detentora do produto registrado no País.

Importa considerar que, no pedido de importação, a unidade de saúde responsabiliza-se pelo uso do produto e sua avaliação de risco-benefício nos pacientes, tendo ciência que o mesmo não é registrado no País (SEI nº 1757527).

Ademais, a Secretaria de Saúde do Ceará informa que a lomustina aumenta a sobrevivência dos pacientes de forma significativa, reduzindo o risco de morte dos pacientes portadores de Glioma e reiterando o pedido de importação com máxima urgência (1757527).

No Ofício 635/2022 - SEAFI/SESA (1757524), a Secretaria do Ceará demonstra ciência da importação na ausência do Certificado de Análise e reitera que o fármaco é fundamental para a vida das crianças que estão esperando por ele.

Isso posto, para deliberação do pleito ora em avaliação, deve-se considerar que a importação excepcional da lomustina foi aprovada pela Diretoria Colegiada da Anvisa, conforme Circuito Deliberativo – CD 4/2022 – Importação em Caráter Excepcional, de 3/1/2022 (SEI nº 1734408); que o documento a ser exigido não é fornecido pelo fabricante por considerá-lo confidencial; que a falta do produto pode causar prejuízo ao tratamento dos pacientes pediátricos da unidade de saúde; e que, na importação em caráter excepcional de produto sem registro, é de responsabilidade do importador garantir a eficácia, segurança e qualidade do produto, inclusive o monitoramento do seu uso.

Por fim, roga-se para que os requisitos sanitários para importação de produtos sob vigilância sanitária, dispostos na RDC nº 81/2008 e na RDC nº 488/2021, sejam observados pela Secretaria de Saúde do Ceará por ocasião das próximas importações, desde o momento de instrução dos processos licitatórios até a etapa de aquisição dos referidos produtos.

3. VOTO

Diante do exposto e, especialmente, para que não haja descontinuação no tratamento de pacientes que fazem uso do medicamento, **VOTO FAVORAVELMENTE** à concessão, em caráter excepcional, da isenção de apresentação de Certificado de Análise - CoA do lote do produto Ceenu (lomustina), relacionada à Licença de Importação- **LI nº nº 21/2843283-0, de 20/01/2022**, ou outra que vier a substituí-la, mantendo-se as mesmas condições do dossiê de importação, pela Secretaria de Saúde do Estado do Ceará.

Destaco que, como o medicamento objeto da importação não é regularizado na Anvisa, não é possível atestar a sua qualidade, segurança e eficácia, ficando a unidade de saúde responsável por avaliar o benefício-risco da utilização do medicamento em seus pacientes, incluindo o monitoramento de quaisquer eventos adversos ou queixas técnicas.

Solicito inclusão em circuito deliberativo para decisão final à soberania da Diretoria Colegiada da ANVISA.

Referências Bibliográficas

1. Bula do medicamento Citostal®. Disponível em <https://consultas.anvisa.gov.br/#/bulario/q/?nomeProduto=CITOSTAL>. Acesso em 19 de maio de 2022.
2. Chabner BA, Allegra CJ, Curt GA, Calabresi P. In: Goodman & Gilman. As bases farmacológicas da terapêutica. 9ª Edição. Ed. McGraw-Hill. 1996. Pag 916.
3. Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas em Oncologia. Ministério da Saúde, 2014 Disponível em: https://bvsm.s.saude.gov.br/bvs/publicacoes/protocolos_clinicos_diretrizes_terapeuticas_oncologia.pdf. Acesso em 20 de maio de 2022.
4. <https://www.abrale.org.br/abrale-na-politica/pacientes-com-lymphoma-na-fila-para-o-transplante-de-medula-correm-risco-de-desabastecimento-de-medicamento>. Acesso em 20 de maio de 2022.



Documento assinado eletronicamente por **Alex Machado Campos, Diretor**, em 24/05/2022, às 16:14, 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 **1895764** e o código CRC **F0E40F4D**.

Referência: Processo nº 25351.902341/2022-86

SEI nº 1895764