

VOTO Nº 174/2023/SEI/DIRE5/ANVISA

Processo nº 25351.932321/2023-11

Expediente nº 1029705/23-2

Analisa solicitação para autorização, em caráter excepcional, da importação, de 02 frascos do produto Thiotepa Riemser 100mg inf - tiotepa 100 mg pó para solução injetável, da empresa Hwi Development Gmbh, não regularizado na Agência, relacionada a L.I. 23/2540853-3, de 28 de agosto de 2023, não se destinando à revenda ou comércio, nos termos da RDC nº 488, de 7 de abril de 2021.

Requerente: Sociedade Beneficente de Senhoras Hospital Sírio Libanês.

Considerando que: i) foi apresentada justificativa técnica sobre a importância clínica do medicamento; ii) foi caracterizada a situação de indisponibilidade do produto no mercado nacional; iii) que a requerente declara assumir todas as responsabilidades pelo uso do produto junto a unidade de saúde vinculada; iv) que foram apresentados os documentos preconizados no art. 4º da RDC nº 488/2021; e, vi) 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; entende-se que os critérios da RDC nº 488, de 2021 foram atendidos.

Posição: Favorável

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

Relator: Marcelo Mario Matos Moreira

1. Relatório

Trata-se de análise do pleito da Sociedade Beneficente de Senhoras Hospital Sírio Libanês, inscrita no CNPJ nº 61.590.410/0001-24, estabelecida à Rua da Adma Jafet, 91, Cerqueira Cesar - São Paulo/SP, CEP: 01308-050, protocolado em 26/08/2023, para autorização, em caráter excepcional, para importação de 02 frascos do produto Thiotepa Riemser 100mg inf - tiotepa 100 mg pó para solução injetável, da empresa Hwi Development Gmbh, localizada no endereço Straßburger Strasse 77, Urloffen, Appenweier, BadenWürttemberg, 77767, Alemanha, para uso próprio, não se destinando à revenda ou comércio.

A requerente informa que trata-se de um agente alquilante utilizado como condicionamento para realização do transplante alogênico ou autólogo de células progenitoras da medula óssea em doenças hematológicas em pacientes adultos e pediátricos. A combinação de tiotepa, bussulfano e fludarabina reduziu o risco de recidiva em pacientes com Leucemia Mieloide Aguda (LMA) em remissão em comparação com bussulfano e fludarabina. Dados de um ensaio clínico prospectivo e multicêntrico em pacientes com linfoma primário do Sistema Nervoso Central (SNC) refratário ou linfoma intraocular suportam o uso de tiotepa em combinação com bussulfano e ciclofosfamida, como regime de condicionamento em pacientes adultos que recebem transplante de células hematopoiéticas (TCH) para malignidade do SNC. Uma análise retrospectiva apoia o uso do regime de condicionamento TBC (tiotepa, busulfan, ciclofosfamida) antes do transplante autólogo de células em pacientes com linfoma primário do sistema nervoso central em primeira remissão completa.

O requerente informa ainda que o medicamento não está disponível no Brasil, consta na Instrução Normativa - IN nº 01, de 28 de fevereiro de 2014, que dispõe sobre a lista de medicamentos liberados para importação em caráter excepcional, mas em concentração distinta (15 mg) do medicamento a ser importado (100 mg).

Neste sentido solicita a importação, em caráter excepcional, nos termos da Resolução de Diretoria Colegiada - RDC nº 488, de 7 de abril de 2021, e apresenta os seguintes documentos:

Carta da unidade de saúde 2600776;

Licença de importação 2600787;

Certificado Compliance 2600778
Certificado de Análise 2600779
Certificado Compliance 2600780
Alvará 2600781
Documentos Informações do Produto 2600782
Documento Publicação Européia 2600782
Fatura 2600784;
Documentação tradução juramentada 2600785
Documento Relatório Técnico 2600786; e
Bula 2600777.

Em 29/09/2023, por meio de Ofício enviado ao requerente 2607395, foi solicitado o envio do Certificado de Produto Farmacêutico (CPP's) ou uma carta de aprovação emitida pela autoridade sanitária responsável pelo registro no país de origem, em atendimento ao inciso III, art. 4º da RDC nº 488/2021. Em 9/10/2023 foram anexados ao autos os documentos: Documento esclarecimento (SEI 2622775); Anexo I (SEI 2622776); Anexo II (SEI 2622777); Anexo III (SEI 2622778) e Anexo IV (SEI 2622779).

Um dos documentos apresentados (SEI 2622778) informa como nº de registro EU/1/21/1536/002 aprovado em 26/03/2021, cujo titular da aprovação seria "Esteve Pharmaceuticals GmbH, Berlim, Alemanha". Foi apresentado também o "Certificado de medicamento", (SEI 2622777) nº 01/22/174042, expedido pela Agência Europeia (EMA), na qual descreve que o produto exportado encontra-se aprovado para comercialização no mercado exportador (União Européia) e aponta como fabricante responsável pela liberação dos lotes a empresa Hwi Development GmbH, localizada no endereço Straßburger Strasse 77, Urloffen, Appenweier, BadenWürttemberg, 77767, Alemanha.

Este é o relatório, passa-se à análise.

3. Análise

A fim de subsidiar a avaliação do pleito em tela, a Gerência Geral Medicamentos (GGMED), a Gerência Geral de Inspeção e Fiscalização Sanitária (GGFIS) e a Gerência Geral de Portos, Aeroportos, Fronteiras e Recintos Alfandegados (GGPAF) se manifestaram no âmbito deste processo.

Inicialmente, a GGMED manifestou-se por meio da Nota Técnica nº 139/2023/SEI/GGMED/DIRE2/ANVISA (2604319), que respondeu especificamente ao questionamento formulado no Despacho nº 1540/2023/SEI/DIRE5/ANVISA (2603953), o qual solicitou à área informar se o documento apresentado (SEI 2600783) poderia comprovar a regularização do medicamento na Europa. A GGMED esclareceu que a documentação apresentada não seria aceitável no contexto da análise de um registro, por diversos motivos:

- A documentação enviada (tanto o documento 2600783 quanto o 2600782) contém informações de caráter público e não informações protegidas por sigilo industrial (por exemplo, a fórmula quantitativa). O documento 2600783 é semelhante à publicação no Diário Oficial da União de um registro de medicamento, e o documento 2600782 inclui informações geralmente encontradas na bula de medicamentos. Portanto, não é possível confirmar as características essenciais do produto aprovado, impossibilitando a garantia de que o produto a ser importado para o Brasil atenda aos mesmos padrões de qualidade (como a fórmula quantitativa e aspectos do processo de produção) do produto regularizado na Europa.
- Entre os documentos fornecidos, não consta nenhum emitido pela autoridade sanitária especificamente para o detentor do registro no país de origem. Consequentemente, não é possível confirmar se o detentor do registro do produto concordou ou mesmo tem conhecimento dessa transação, o que impede a garantia da integridade da cadeia de custódia do produto desde sua origem até o solicitante da importação.

Em avaliações de registro, geralmente é esperado o envio do Certificado do Produto Farmacêutico (CPP, sigla em inglês), um documento emitido pela autoridade sanitária que contém informações detalhadas sobre o produto, incluindo algumas informações protegidas por sigilo industrial. Na análise de registros, outros documentos podem ser aceitos mediante uma avaliação de risco-benefício e sob o compromisso de apresentação posterior do CPP. No entanto, é essencial que haja um documento emitido pela autoridade sanitária do país de origem destinado ao detentor do registro do produto (por exemplo, uma carta de aprovação). Além disso, as plantas fabris devem ser certificadas para fins de BPF pela Anvisa, de forma que as condições de fabricação são conhecidas.

Por fim, a área conclui que a documentação apresentada neste processo não se encaixaria nos padrões apropriados para uma análise de registro. No entanto, é essencial observar que as circunstâncias e regulamentos associados à importação excepcional apresentam distinções significativas em relação ao procedimento de registro. Portanto, o tema está fora das competências regimentais da GGMED.

Tal manifestação motivou o envio do Ofício nº 321/2023/SEI/DIRE5/ANVISA (SEI 2607395) à requerente, pelo qual solicitou-se o comprovante de regularização do medicamento no país de origem, nos termos do inciso III, art. 4º da RDC nº 488/2021.

Em resposta à exigência formulada, a empresa

apresentou os seguintes documentos: Documento esclarecimento (SEI 2622775); Anexo I (SEI 2622776); Anexo II (SEI 2622777); Anexo III (SEI 2622778) e Anexo IV (SEI 2622779).

Um dos documentos apresentados (SEI 2622778) informa como nº de registro EU/1/21/1536/002 aprovado em 26/03/2021, cujo titular da aprovação seria "Esteve Pharmaceuticals GmbH, Berlim, Alemanha". Foi apresentado também o "Certificado de medicamento", (SEI 2622777) nº 01/22/174042, expedido pela Agência Europeia (EMA), na qual descreve que o produto exportado encontra-se aprovado para comercialização no mercado exportador (União Européia) e aponta como fabricante responsável pela liberação dos lotes a empresa Hwi Development GmbH, localizada no endereço Straßburger Strasse 77, Urloffen, Appenweier, BadenWürttemberg, 77767, Alemanha. Portanto, entende-se que foi comprovada a regularização do produto na Europa.

Em consulta realizada à GGFIS, foi informado, por meio da Nota Técnica nº 372/2023/SEI/GIMED/GGFIS/DIRE4/ANVISA (2621321) que não foi identificado preço aprovado no Brasil para medicamentos com o princípio ativo Tiopeta/Thiopeta. Com relação ao Certificado de Boas Práticas de Fabricação - CBPF, a GGFIS informou que a empresa descrita como fabricante do produto, HWI DEVELOPMENT GMBH, STRA BURGER STRASSE 7, BADEN-WURTTENBERG 77, URLOFFEN, APPENWEIER - ALEMANHA, não possui CBPF válido aprovado pela Anvisa. No entanto, apresentou Certificado no país de origem 2600778. Ademais, em consulta realizada na base EudraGMDP database da European Medicines Agency - EMA, foram localizados os seguintes certificados:

Certificate Number	EudraGMDP Document Reference Number	Document Type	MIA Number	OMS Organisation Identifier	OMS Location Identifier	Site Name	Address 1	Address 2	City	Postcode	Country	Site NCA Reference	Inspection End Date	Issue Date	Last Updated Date
DE_BW_01_GMP_2023_0127	163110	GMPC	DE_BW_01_MIA_2023_0083	ORG-100001868	LOC-100020768	HWI pharma services GmbH	Strassburger Strasse 77	Urloffen	Appenweier	77767	de	00019966	2022-02-22	2023-08-23	2023-08-24
DE_BW_01_GMP_2023_0128	163109	GMPC	DE_BW_01_MIA_2023_0084	ORG-100001868	LOC-100020768	HWI pharma services GmbH	Strassburger Strasse 77	Urloffen	Appenweier	77767	de	00019966	2022-02-22	2023-08-23	2023-08-24

Desse modo, apesar do fabricante do medicamento objeto do pleito apresentado no processo não possuir CBPF válido aprovado pela Anvisa, foi apresentado o Certificado no país de origem 2600778. Adicionalmente, foi identificado, pela GGFIS, certificado em consulta na base EudraGMDP database da European Medicines Agency - EMA.

Por sua vez, a GGPAF apresentou sua manifestação por meio da Nota Técnica nº 51/2023/SEI/GCPAF/GGPAF/DIRE5/ANVISA (2357343), esclarecendo que o produto objeto do pleito em questão não está regularizado na Anvisa, de modo que a sua importação pela unidade de saúde, para seu uso exclusivo, está em desacordo com o que estabelece a RDC nº 81, de 2008 e a Lei nº 6.360, de 1976. Adicionalmente, aquela GGPAF apresentou esclarecimentos para apreciação pela Diretoria da Anvisa da solicitação para autorização de importação em caráter excepcional nos termos da Resolução RDC nº 488, de 2021:

(...) a RDC nº 488, de 2021, que dispõe sobre a importação de produtos sujeitos a vigilância sanitária por unidade de saúde, para seu uso exclusivo e que estabelece que para a importação de produtos sujeitos a vigilância sanitária deve ser apresentado 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.

CAPÍTULO II

DA INSTRUÇÃO PROCESSUAL

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;

Portanto, para os casos em que não há o cumprimento das exigências e requisitos sanitários dispostos na legislação sanitária vigente, como a ausência de regularização do produto, os pedidos de importação em caráter excepcional são analisados e concedidos pela Diretoria Colegiada da Anvisa ou pela Diretoria relatora, conforme o caso.

A importação nos termos da RDC nº 488, de 2021, pode ser realizada pela unidade de saúde (art. 2º), caracterizada conforme descrição das atividades econômicas dispostas no Cadastro Nacional de Pessoa Jurídica, por intermédio de operação de importação por conta e ordem de terceiro e por encomenda, e por instituições como fundações, organizações da sociedade civil de interesse público (OSCIPs), operadoras de planos de saúde, secretarias estaduais e municipais de saúde e organizações militares, desde que para uso exclusivo de uma unidade de saúde vinculada, conforme previsto no art. 1º. Importante ressaltar que, independente de qual seja o importador, conforme previsto no Anexo IV da RDC nº 488, de 2021, que traz o modelo da carta de unidade de saúde para os casos de solicitação de autorização de importação de produto não regularizado, deve ser informado o nome da unidade de saúde destinatária da importação e o nome da sua instituição vinculada, se houver. O modelo de documento traz a declaração de assunção dos compromissos da unidade de saúde quanto ao art. 6º da RDC nº 488, de 2021, e indica que deve ser

assinada pelo responsável legal da unidade de saúde, exclusivamente.

Cabe esclarecer que o pleito se refere à solicitação de autorização à Diretoria Colegiada da Anvisa para importação de medicamento não regularizado na Anvisa, nos termos da RDC nº 488, de 2021, não cabendo neste momento avaliação dos documentos referentes à instrução do processo de importação, conforme Capítulo II.

Caso haja a concessão da autorização para importação em caráter excepcional, o importador deve anexá-la na aba "Documentos Anexados" da LPCO no Portal Único de Comércio Exterior, de modo que a área técnica procederá à análise com vistas à liberação sanitária da importação. Além disso, o processo de importação deve ser instruído com os documentos constantes do Capítulo II da Resolução RDC nº 488, de 2021, no que couber, e deve ser apresentada formalmente à Anvisa a petição para a fiscalização sanitária para importação no sistema Solicita, fazendo uso do módulo LPCO do Portal Único, conforme instruções dispostas na Cartilha do Peticionamento de Licença de Importação por meio de LPCO de Comércio Exterior, disponível em <https://www.gov.br/anvisa/pt-br/centraisdeconteudo/publicacoes/portos-aeroportos-e-fronteiras>.

Ressalta-se que a autorização de importação em caráter excepcional nos termos dessa Resolução não isenta o importador de cumprir os requisitos previstos na RDC nº 81, de 2008, e demais normas aplicáveis, os quais serão avaliados no processo de importação pelo Postos de Anuência da Gerência de Controle Sanitário de Produtos e Empresas em Portos, Aeroportos, Fronteiras e Recintos Alfandegados (GCPAF).

Ante ao exposto, observa-se que para os casos em que não há o cumprimento das exigências e requisitos sanitários dispostos na legislação, como a ausência de regularização do produto, os pedidos de importação em caráter excepcional devem ser analisados e concedidos pela Diretoria Colegiada da Anvisa, nos termos da RDC nº 488, de 2021, como é o caso do pleito ora em análise.

Neste sentido, verifica-se que a requerente apresentou todos os documentos, conforme exigido no artigo 4º, da RDC nº 488, de 2021. Importante destacar que o requerente declarou que assumirá todas as responsabilidades pelo uso do produto e que tem ciência que, como o produto objeto da importação não é regularizado na Anvisa, a unidade de saúde fica responsável por avaliar o benefício-risco da utilização do medicamento em seus pacientes, incluindo o monitoramento de quaisquer eventos adversos ou queixas técnicas e as outras responsabilidades dispostas no art. 6º da RDC nº 488, de 2021.

Necessário registrar ainda que o princípio ativo Tiotepa, pó para solução injetável, na concentração 15mg, consta do anexo à Instrução Normativa - IN nº 1, de 28 de fevereiro de 2014, que dispõe sobre a lista de medicamentos liberados para importação em caráter excepcional, de que trata a Resolução da Diretoria Colegiada - RDC nº 8, de 28 de fevereiro de 2014. Ou seja, em concentração distinta do que se pretende ser importado.

Assim, considerando que: i) foi apresentada justificativa técnica sobre a importância clínica do medicamento; ii) foi caracterizada a situação de indisponibilidade do produto no mercado nacional; iii) que a requerente declara assumir todas as responsabilidades pelo uso do produto junto a unidade de saúde vinculada; iv) que foram apresentados os documentos preconizados no art. 4º da RDC nº 488/2021; e, vi) 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; entende-se que os critérios da RDC nº 488, de 2021 foram atendidos.

Não obstante, ressalta-se que a autorização de importação em caráter excepcional, nos termos dessa Resolução RDC nº 488, de 2021, não isenta o importador de cumprir os requisitos previstos na RDC nº 81, de 2008, e demais normas aplicáveis, os quais serão avaliados no processo de importação pela área técnica de Portos, Aeroportos e Fronteiras.

Ressalta-se, ainda que, caso haja a concessão da autorização para importação em caráter excepcional, o importador deve anexá-la na aba "Documentos Anexados" da LPCO no Portal Único de Comércio Exterior, de modo que a área técnica procederá à análise com vistas à liberação sanitária da importação. Além disso, o processo de importação deve ser instruído com os documentos constantes do Capítulo II da Resolução RDC nº 488, de 2021, no que couber, e deve ser apresentada formalmente à Anvisa a petição para a fiscalização sanitária para importação no sistema Solicita, fazendo uso do módulo LPCO do Portal Único, conforme instruções dispostas na Cartilha do Peticionamento de Licença de Importação por meio de LPCO de Comércio Exterior, disponível em <https://www.gov.br/anvisa/pt-br/centraisdeconteudo/publicacoes/portos-aeroportos-e-fronteiras>.

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

5. Voto

Ante o exposto, **VOTO FAVORAVELMENTE** à autorização, em caráter excepcional, para a importação requerida pela Sociedade Beneficente de Senhoras Hospital Sírio-

Libanês, inscrita no CNPJ nº 61.590.410/0001-24, de 02 (dois) frascos do produto Thiotepa Riemser 100mg inf - tiotepa 100 mg pó para solução injetável, fabricado pela empresa Hwi Development Gmbh, localizada no endereço Straßburger Strasse 77, Urloffen, Appenweier, BadenWürttemberg, 77767, Alemanha, relacionado a LI nº. L.I. 23/2540853-3, de 28 de agosto de 2023, ou outra que vier a lhe substituir, nas mesmas condições deste voto.

Encaminho o presente voto à Diretoria Colegiada da Anvisa para decisão final, por meio do Circuito Deliberativo.



Documento assinado eletronicamente por **Marcelo Mario Matos Moreira, Diretor(a) Substituto(a)**, em 11/10/2023, às 16:18, 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 **2604491** e o código CRC **43C7EEC2**.

Referência: Processo nº
25351.932321/2023-11

SEI nº 2604491