

VOTO Nº 205/2023/SEI/DIRE2/ANVISA

Processo nº 25351.918989/2023-55
Expediente nº 1041188/23-4

Analisa a solicitação de excepcionalidade para importação de Leukine (sargramostim) para uso concomitante no tratamento com o medicamento Danyelza (naxitamabe).

Área responsável: GGBIO

Relator: Meiruze de Sousa Freitas

1. **Relatório**

Trata-se da solicitação de excepcionalidade para importação do produto Leukine (sargramostim), sem registro no Brasil, para uso concomitante no tratamento com o medicamento Danyelza (naxitamabe), pela empresa Adium S.A.

O produto em questão não possui registro no Brasil, mas consta da indicação de uso do produto recentemente registrado, Danyelza (naxitamabe).

O medicamento Danyelza teve registro concedido em 22/05/2023, por meio da Resolução RE nº 1734 de 17/05/2023, processo Datavisa nº 25351.396887/2022-95, para o tratamento de pacientes pediátricos com 1 ano de idade ou mais e pacientes adultos com neuroblastoma de alto risco, recidivante ou refratário nos ossos ou na medula óssea que demonstraram resposta parcial ou doença estável à terapia anterior, em combinação com o medicamento Leukine (sargramostim), conforme a Bula (2500732) anexada a este processo.

Além do pedido de importação excepcional, a empresa solicita autorização para disponibilizar o produto Leukine como doação, para todos os pacientes que tenham prescrição de Danyelza (naxitamabe); além da dispensa de apresentação dos seguintes documentos/certificados do produto Leukine, no momento da submissão da Licença de Importação, desembaraço e liberação de aduana: (i) Laudo Analítico de Controle de Qualidade do ingrediente farmacêutico ativo e produto terminado, por lote ou partida, emitido pelo fabricante; (ii) Certificado de liberação do lote do produto acabado (terminado), emitido pela autoridade sanitária do país de fabricação; e (iii) Termo de Guarda e Responsabilidade.

A empresa solicitou inicialmente autorização para importação de 1050 frascos ou 210 caixas de Leukine, nos seguintes termos:

1) excepcionalidade para não apresentarmos o registro do produto Leukine no momento da importação, já que ele não está registrado no Brasil;

2) autorização para a empresa disponibilizar o produto Leukine como doação, para todos os pacientes que tenham prescrição de Danyelza;

3) excepcionalidade para não apresentarmos seguintes documentos/certificados do produto Leukine (sargramostim) no momento da submissão da Licença de Importação, desembaraço

e liberação de aduana:

a. Laudo Analítico de Controle de Qualidade do ingrediente farmacêutico ativo e produto terminado, por lote ou partida, emitido pelo fabricante;

b. Certificado de liberação do lote do produto acabado (terminado), emitido pela autoridade sanitária do país de fabricação;

c. Termo de Guarda e Responsabilidade.

Em 07/08/2023 foi realizada uma reunião entre a empresa e as áreas envolvidas na análise desta excepcionalidade, GGBIO, DIRE2, DIRE5 e GGPAF.

Posterior a isso a empresa protocolou os aditamentos ao pedido de excepcionalidade, documentos 2560056, 2560057, 2560058, 2560059, 2560060, 2560061, 2560062 e 2560063.

A empresa declara que durante a submissão da Licença de Importação, bem como no processo de desembaraço e liberação aduaneira, serão providenciados os seguintes documentos:

- Laudo analítico de controle de qualidade do ingrediente farmacêutico ativo e produto terminado por lote ou partida, emitido pelo fabricante;
- Certificado de liberação do lote do produto acabado (terminado), emitido pela autoridade sanitária do país de fabricação;
- Termo de guarda e responsabilidade.

Assim sendo, a empresa solicita a excepcionalidade para não apresentar o registro do medicamento Leukine (sargramostim) durante o processo de importação e solicita autorização para fornecer o medicamento Leukine como doação aos pacientes que tenham recebido a prescrição do medicamento Danyelza (naxitamabe).

Esse é o relatório, passo à análise.

2. **Análise**

Para esse pedido de importação excepcional do medicamento Leukine (sargramostim), sem registro no Brasil, a relata que a impossibilidade de uso isolado do medicamento Danyelza (naxitamabe) foi previamente discutida com a Anvisa em reuniões realizadas, inicialmente, com a então Gerência Geral de Medicamentos e Produtos Biológicos (GGMED), em 12/05/2022, e com a Gerência de Controle Sanitário de Produtos e Empresas em Portos, Aeroportos, Fronteiras e Recintos Alfandegados (GCPAF/GGPAF), em 03/06/2022, conforme ATAs anexadas a este processo 2469353 e 2496801.

A empresa relata que as orientações recebidas anteriormente à concessão do registro do medicamento Danyelza (naxitamabe) foram no sentido de solicitar, através de pedido de excepcionalidade, todas as importações que forem realizadas para o produto Leukine (sargramostim), uma vez que este não possui registro no Brasil.

No trâmite deste pedido de excepcionalidade, a Gerência de Produtos Biológicos se manifestou por meio da NOTA TÉCNICA Nº 88/2023/SEI/GGBIO/DIRE2/ANVISA (2450020), ratificando as informações apresentadas pela empresa e colocando outras considerações a respeito:

(...) "Conforme consulta ao sistema Datavisa, há registro apenas de pedidos de anuência em processo de pesquisa clínica de medicamentos para este ativo, mas não de solicitações de registro sanitário.

Quanto ao pedido para doação do produto Leukine aos pacientes que venham a receber o medicamento Danyelza, destaca-se a previsão de que mesmo os produtos sujeitos a doação devem ter prévia e expressa

manifestação favorável do órgão competenteantes de sua importação, conforme art. 10 da Lei nº 6.360/1976:

Art. 10 -É vedada a importação de medicamentos, drogas, insumos farmacêuticos e demais produtos de que trata esta Lei, para fins industriais e comerciais,sem prévia e expressa manifestação favorável do Ministério da Saúde.

Parágrafo único.Compreendem-se nas exigências deste artigo as aquisições ou doaçõesque envolvam pessoas de direito público e privado, cuja quantidade e qualidade possam comprometer a execução de programas nacionais de saúde.

Adicionalmente, faz-se previsão semelhante na Resolução RDC nº 81/2008, que trata Regulamento Técnico de Bens e Produtos Importados para fins de Vigilância Sanitária, especificamente no Capítulo X referente à doação internacional destinada a instituições filantrópicas habilitadas:

1. A doação internacional de que trata este Capítulo relacionado à importação de bens ou produtos pertencentes às classes de medicamentos, alimentos, perfumes, cosméticos, produtos de higiene pessoal, saneantes, produtos para diagnóstico in vitro, produtos médicos, peças de vestuário usadas e artefatos de materiais têxteis e sintéticos, usados, destinada à pessoa jurídica, de direito público ou privado,deverá submeter-se a parecer favorável da autoridade sanitária competente da ANVISA e atender as exigências estabelecidas na legislação sanitária.

Aqui, além da manifestação favorável previamente à doação, menciona-se a necessidade de que o produto atenda às exigências estabelecidas na legislação sanitária, o que, no contexto da regularização a que estão sujeitos os produtos biológicos para sua comercialização no país, não é possível afirmar em relação ao produto Leukine (sargramostim), com base nas informações apresentadas neste processo.

A GGBIO verificou, contudo, por meio de consulta realizada em 26/06/2023 aoPurple Book, daFood and Drug Administration(FDA), que o produto está autorizado nos Estados Unidos, sob a identificaçãoBiologic License Application(BLA) nº 103362, pela empresa Berlex Labs.

Por fim, destacam-se outros dois trechos da Resolução RDC nº 81/2008:

2.3. Excetua-se das exigências deste item as importações de bens e produtos por doação internacional destinadas a colaborar na avaliação e desenvolvimento de pesquisa, conforme disposto em Regulamento pertinente.

4. Será proibida a importação de produtos acabados, semi-elaborado ou a granel ou matéria-prima, para fins industriais, comerciais, de distribuição em feiras ou eventos, pesquisa de mercado e doação internacional, com prazo de validade a expirar-se nos próximos 30 (trinta) dias a partir de sua liberação sanitária.

Conclusão

Diante do exposto, a GGBIO informa que, considerando as suas competências regimentais, pode subsidiar a Diretoria Colegiada apenas confirmando a indicação aprovadapara o produto Danyelza, que consiste no uso concomitante ao produto sargramostin, o que justifica, portanto, a necessidade de importação excepcional do produto Leukine, sem registro válido no país,conforme solicitação da empresa Adium S.A."

Posteriormente ao complemento de informações feitas pela empresa na forma de Aditamentos, a Gerência de Produtos Biológicos se manifestou novamente por meio do DESPACHO Nº 267/2023/SEI/GPBIO/GGBIO/DIRE2/ANVISA (2572455), informando que mantém o posicionamento anterior e destacando que, embora o endereço da TannerGAP, Inc seja o mesmo informado para a empresa Tanner Pharma Group, não foram encontradas informações sobre tais empresas serem a mesma pessoa jurídica.

A Gerência-Geral de Portos, Aeroportos, Fronteiras e

Recintos Alfandegados (GGPAF) se manifestou sobre esse pedido por meio daNOTA TÉCNICA Nº 88/2023/SEI/PAFME/GCPAF/GGPAF/DIRE5/ANVISA (2442457), que em apertada síntese se manifesta contrária a concessão de excepcionalidade para importação do medicamento Leukine sem os documentos comprobatórios da qualidade, bem como o termo de guarda e responsabilidade, conforme disposto:

(...) "Inicialmente cabe esclarecer que a ata da reunião realizada entre a empresa Zodiac e a GCPAF foi enviada à representante da empresa no dia 29/06/2022, conforme comprovante anexo (2442585).

No Brasil, as importações de bens e produtos sujeitos ao controle sanitário são reguladas pela Resolução - RDC nº 81, de 2008, a qual determina noCapítulo II - Disposições Gerais de Importação, que somente será autorizada a importação de bens e produtos sob vigilância sanitária que atendam às exigências sanitárias de que trata a norma e outros regulamentos técnicos, no tocante à obrigatoriedade, no que couber, de registro, notificação, cadastro, autorização de modelo, isenção de registro, ou qualquer outra forma de controle regulamentada pela Anvisa.

CAPÍTULO II - DISPOSIÇÕES GERAIS DE IMPORTAÇÃO

A importação de bens ou produtos sob vigilância sanitária deverá ser precedida de expressa manifestação favorável da autoridade sanitária, na forma deste Regulamento.

1. Somente será autorizada à importação, entrega ao consumo, exposição à venda ou à saúde humana a qualquer título, de bens e produtos sob vigilância sanitária, que atendam as exigências sanitárias de que trata este Regulamento e legislação sanitária pertinente.

1.1. Os bens e produtos sob vigilância sanitária, destinados ao comércio, à indústria ou consumo direto, deverão ter a importação autorizada desde que estejam regularizados formalmente perante o Sistema Nacional de Vigilância Sanitária no tocante à obrigatoriedade, no que couber, de registro, notificação, cadastro, autorização de modelo, isenção de registro, ou qualquer outra forma de controle regulamentada pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária.

Como informado pela empresa, o produtoLeukine não está regularizado na Anvisa e, portanto, sua importação está em desacordo com a legislação vigente, sendo que a autorização excepcional desta importaçãodeve ser avaliada pela Diretoria Colegiada da Agência.

Considerando que o produto Leukine é um produto biológico recombinante, o processo de importação regular deveria ser instruído com os documentos constantes no Procedimento 2Cda RDC nº 81, de 2008, e Termo de Guarda e Responsabilidade, conforme art. 7º da RDC nº 669, de 2022.

A empresa solicita autorização para não apresentação dos documentos (a) Laudo Analítico de Controle de Qualidade do ingrediente farmacêutico ativo e produto terminado, por lote ou partida, emitido pelo fabricante e (b) Certificado de liberação do lote do produto acabado (terminado), emitido pela autoridade sanitária do país de fabricação, mas não apresenta justificativa para tal solicitação. Provavelmente deve-se ao fato de a empresa não ser a detentora do registro internacional do produto. Entretanto, entendemos que tal solicitação deveria vir acompanhada de sua justificativa, considerando que não foram apresentados outros documentos que assegurem a qualidade e segurança do medicamento.

Quanto à solicitação de não apresentação do (c) Termo de Guarda e Responsabilidade, este Posto de Anuência também se manifesta contrariamente à solicitação. A RDC nº 669, de 2022, que dispõe sobre os requisitos mínimos para garantir a qualidade dos produtos biológicos importados estabelece, no art. 7º, que a empresa importadora/detentora do registro deve apresentar o "Termo de Guarda e Responsabilidade" no dossiê de importação para o desembaraço dos lotes de produto biológico terminado, até que seja apresentada à Anvisa a solicitação de baixa do respectivo termo

instruída pelo certificado de liberação do lote importado, emitido pela garantia da qualidade da empresa importadora, e por uma cópia dos registros de temperatura, com toda a informação solicitada no inciso VI e parágrafo único do art. 6º desta Resolução. Ainda que o produto importado não tenha registro na Anvisa e não tenha registro internacional em nome da empresa Adium S.A., cabe à importadora transportar a carga adequadamente e não haveria óbice para monitoramento de temperatura e apresentação dos registros posteriormente, como será feito para o produto Danyelza (naxitamabe), já registrado pela empresa.

Cabe ressaltar que a importação de bens e produtos sob vigilância sanitária deve ser precedida de registro de Licenciamento de Importação (LI) no Sistema Integrado de Comércio Exterior (Siscomex), conforme disposto na Seção I, Capítulo III da RDC nº 81, de 2018. Também deve ser apresentada formalmente a petição para a fiscalização sanitária para importação no sistema Solicita fazendo uso do módulo LPCO do Portal Único de Comércio Exterior, conforme instruções dispostas na Cartilha do Peticionamento de Licença de Importação por meio de LPCO, disponível em <https://www.gov.br/anvisa/pt-br/centraisdeconteudo/publicacoes/portos-aeroportos-e-fronteiras>.

Caso haja autorização para importação excepcional, o importador deve anexá-la ao dossiê da LI no Portal Único, de modo que seja procedida à análise com vistas à liberação sanitária da importação. Reiteramos que o processo de importação deve ser instruído com os documentos constantes no Procedimento 2C da RDC nº 81, de 2018, no que couber, e Termo de Guarda e Responsabilidade, conforme art. 7º da RDC nº 669, de 2022. Sugerimos, caso concedida a excepcionalidade de importação, que o Ofício contenha claramente a abrangência da excepcionalidade, se compreende LI específica ou se pode ser utilizada para múltiplas importações, a validade da excepcionalidade, se há limitação de quantidades, ou outra condição que deve ser observada quando do processo de anuência da importação.

Conclusão

Considerando o exposto acima, à luz da legislação vigente, informamos que a presente importação não atende aos critérios da RDC nº 81, de 2008 e RDC nº 669/2022."

A GGPAF se manifestou novamente neste processo, após os aditamentos com a complementação de informações feita pela empresa, por meio do DESPACHO Nº 322/2023/SEI/PAFME/GCPAF/GGPAF/DIRE5/ANVISA (2581019), em que informa que o produto Leukine não está regularizado na Anvisa e, portanto, sua importação está em desacordo com a legislação vigente, RDC nº 81, de 2008, sendo que a autorização excepcional desta importação deve ser avaliada pela Diretoria Colegiada da Agência.

A GGFIS também se manifestou nesse pedido de excepcionalidade por meio do DESPACHO Nº 389/2023/SEI/GIMED/GGFIS/DIRE4/ANVISA (2564450), informando sobre o fabricante do medicamento Leukine (sargramostim), como segue:

"A GIMED informa que a empresa Partner Therapeutics, Inc. não possui CBPF (Certificado de Boas Práticas de Fabricação) válido e emitido pela Anvisa.

Não foi possível verificar na complementação da documentação encaminhada, Certificado de Boas Práticas de Fabricação no país de origem.

Foi identificada inspeção realizada pelo FDA na base de dados do Inspection Classification Database Search do U.S. Food & Drug Administration - FDA.

Legal Name	City	State	Zip	Country/Area	Fiscal Year	Inspection ID	Posted Citations	Inspection End Date	Classification	Project Area	Product Type	Additional Details
PARTNER THERAPEUTICS INC	Lexington	Massachusetts	02421	United States	2022	1179756	Yes	09/16/2022	Voluntary Action Indicated (VAI)	Bioresearch Monitoring	Drugs	Postmarket Adverse Drug Experience (PADE)

De acordo com a manifestação emitida pela Gerência de Produtos Biológicos pode-se perceber que se justifica a importação do medicamento Leukine (sargramostim), sem registro no Brasil, se justifica de modo a permitir o tratamento dos pacientes que recebem a prescrição do medicamento Danyelza (naxitamabe).

A reunião realizada com a GPBIO em 12/05/2022(2496801) tratou das questões relacionadas ao registro do medicamento Danyelza (naxitamabe) e da disponibilização do medicamento Leukine (sargramostim) aos pacientes, considerando que o medicamento Leukine não está registrado no Brasil e a empresa não solicitou o registro do mesmo. Porém, as questões relacionadas ao procedimento de importação para o medicamento Leukine não foram tratadas pela GPBIO, sendo indicado que a empresa entrasse em contato com a GGPAF para tanto.

Em 03/06/2022 a empresa se reuniu com a PAFME e CGPAF (2469353), a fim de tratar da importação do medicamento Leukine (sargramostim), não regularizado na Anvisa. Nessa reunião a CGPAF pontuou que a importação de produtos não regularizados poderia ser feita por pessoa física, observadas as vedações da RDC 479/21, e pela própria unidade de saúde, mediante autorização excepcional da Diretoria Colegiada da Anvisa, conforme RDC 488/21. Salientou ainda que o fluxo ideal seria que os dois produtos fossem registrados concomitantemente.

Nesta mesma reunião a empresa foi informada que não há previsão legal para tal importação: produto não regularizado por empresa para fornecimento aos pacientes. Foi sugerido que a empresa apresente o caso à Diretoria Colegiada da Anvisa e solicitasse uma autorização excepcional de importação e fornecimento aos pacientes do produto não regularizado na Agência.

Pelo exposto, justifica-se o pedido de excepcionalidade no que tange à viabilizar o tratamento dos pacientes que receberam a prescrição do medicamento Danyelza (naxitamabe).

Entretanto, mesmo na avaliação de um pedido excepcional, não podemos nos afastar da responsabilidade de garantir o acesso à medicamentos com qualidade, segurança e eficácia à população brasileira.

Movida por essa responsabilidade que destaco a importância de se submeter junto ao pedido de importação os documentos comprobatórios da qualidade do medicamento que não possui registro no Brasil.

Como bem pontuado pela GGPAF em sua manifestação, o Laudo analítico de controle de qualidade e o certificado de liberação de lote do produto terminado, são documentos exigidos de modo a garantir a qualidade do medicamento a ser importado. Neste pedido, a empresa solicitou inicialmente a isenção destes documentos, ponto este que foi adequado após as tratativas feitas na reunião de 07/08/2023 e submissão dos aditamentos.

Quanto à isenção do Termo de Guarda e Responsabilidade, a Resolução RDC nº 669, de 2022, que dispõe sobre os requisitos mínimos para garantir a qualidade dos

produtos biológicos importados estabelece, no art. 7º, que a empresa importadora/detentora do registro deve apresentar o "Termo de Guarda e Responsabilidade" no dossiê de importação para o desembaraço dos lotes de produto biológico terminado, até que seja apresentada à Anvisa a solicitação de baixa do respectivo termo instruída pelo certificado de liberação do lote importado, emitido pela garantia da qualidade da empresa importadora, e por uma cópia dos registros de temperatura, com toda a informação solicitada no inciso VI e parágrafo único do art. 6º desta Resolução.

Ainda que o produto a ser importado não possua registro na Anvisa e o seu registro no país estrangeiro esteja em nome de outra empresa, cabe à importadora transportar a carga adequadamente. Esse quesito também foi adequado após a submissão dos aditamentos pela empresa, que declarou que providenciará o termo de guarda na submissão da Licença de Importação.

O registro do medicamento Danyelza (naxitamabe) se deu no âmbito da Resolução RDC 205/2017 que estabelece procedimento especial para anuência de ensaios clínicos, certificação de boas práticas de fabricação e registro de novos medicamentos para tratamento, diagnóstico ou prevenção de doenças raras. A RDC 205/2017, permite a isenção do controle de qualidade em território nacional, conforme disposto no §5º do art.14:

(...) "§ 5º No caso de medicamentos importados, é permitida a supressão do controle de qualidade no Brasil, desde que seja realizado o controle de qualidade pelo fabricante do medicamento e apresentado relatório sumário da qualificação de operação do sistema de transporte."

Porém essa isenção se dá condicionada à realização do controle de qualidade pelo fabricante do medicamento e apresentação do relatório sumário da qualificação de operação do sistema de transporte.

Por se tratar de medicamento para uso concomitante com o medicamento Danyelza (naxitamabe), indicado para o tratamento de doença rara, para o medicamento Leukine entendo que pode ser aplicado o mesmo racional regulatório utilizado para o medicamento Danyelza (naxitamabe), no que tange ao controle de qualidade em território nacional, desde que atendidas as condicionantes previstas na Resolução RDC 205/2017.

Esta é a análise, passo ao voto.

3. **Voto**

Pelo exposto, voto **FAVORÁVEL à importação do medicamento Leukine (sargramostim), sem registro na Anvisa**, para doação aos pacientes que receberam a prescrição do medicamento Danyelza (naxitamabe), desde que apresentados os seguintes documentos no processo de importação:

- Laudo de Controle de Qualidade **do insumo farmacêutico ativo e do produto acabado** emitido pelo fabricante do medicamento, por cada lote a ser importado; e

- Certificado de liberação do lote do produto acabado (terminado), emitido pela autoridade sanitária do país de fabricação;

- Termo de Guarda e Responsabilidade, conforme previsto na Resolução RDC 669 de 2022;

Este é o meu voto que submeto à apreciação da Diretoria Colegiada por meio de Circuito Deliberativo.



Documento assinado eletronicamente por **Meiruze Sousa Freitas, Diretora**, em 17/10/2023, às 11:03, 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 **2500651** e o código CRC **90564C88**.

Referência: Processo nº
25351.918989/2023-55

SEI nº 2500651

VOTO Nº 265/2023/SEI/DIRE3/ANVISA

Processo nº 25351.918989/2023-55
Expediente: 1041188/23-4

Analisa o pedido de vistas da solicitação de excepcionalidade para importação do produto Leukine (sargramostim), sem registro atualmente no Brasil, para uso concomitante no tratamento com o medicamento Danyelza (naxitamabe), pela empresa Adium S.A

Área responsável: Terceira Diretoria
Relator: Daniel Meirelles Fernandes Pereira

1. RELATÓRIO

Trata-se do pedido de vistas desta Terceira Diretoria da solicitação de excepcionalidade para importação do produto Leukine (sargramostim), sem registro atualmente no Brasil, para uso concomitante no tratamento com o medicamento Danyelza (naxitamabe), pela empresa Adium S.A.

A citada solicitação excepcional foi avaliada, inicialmente, por meio do VOTO Nº 205/2023/SEI/DIRE2/ANVISA, a partir do qual a Segunda Diretoria deliberou FAVORAVELMENTE à importação do medicamento Leukine, sem registro na Anvisa, pela empresa Adium S.A, para doação aos pacientes que receberam a prescrição do medicamento Danyelza.

Inicialmente, passo a uma breve contextualização sobre o presente pleito.

O medicamento Danyelza teve registro concedido em 22/05/2023, por meio da Resolução RE nº 1734 de 17/05/2023, processo Datavisa nº 25351.396887/2022-95, cujo detentor é a empresa Adium S.A, para o tratamento de pacientes pediátricos

com 1 ano de idade ou mais e pacientes adultos com neuroblastoma de alto risco, recidivante ou refratário nos ossos ou na medula óssea que demonstraram resposta parcial ou doença estável à terapia anterior, em combinação com o medicamento sargramostim, conforme a Bula (2500732) anexada a este processo:

1. PARA QUE ESTE MEDICAMENTO É INDICADO?

DANYELZA® (naxitamabe) é um medicamento de prescrição utilizado em combinação com um medicamento chamado sargramostim para tratar crianças de 1 ano de idade ou mais e adultos com neuroblastoma de alto risco nos ossos ou na medula óssea que:

- voltou (recidivado) ou que não respondeu ao tratamento anterior (refratário) e;
- mostrou uma resposta parcial, resposta mínima ou doença estável ao tratamento anterior.

A empresa solicitou, inicialmente, autorização para importação de 1050 frascos ou 210 caixas de Leukine (sargramostim), nos seguintes termos:

1) excepcionalidade para não apresentar o registro do produto Leukine no momento da importação, já que ele não está registrado no Brasil;

2) autorização para a empresa disponibilizar o produto Leukine como doação, para todos os pacientes que tenham prescrição de Danyelza;

3) excepcionalidade para não apresentar, no momento da submissão da Licença de Importação, desembaraço e liberação de aduana, o Laudo Analítico de Controle de Qualidade do ingrediente farmacêutico ativo e produto terminado, por lote ou partida, emitido pelo fabricante; o Certificado de liberação do lote do produto acabado (terminado), emitido pela autoridade sanitária do país de fabricação; e o Termo de Guarda e Responsabilidade.

Conforme disposto no VOTO Nº 205/2023/SEI/DIRE2/ANVISA, o pedido de importação excepcional foi previamente discutido com a Anvisa em reuniões realizadas, inicialmente, com a então Gerência Geral de Medicamentos e Produtos Biológicos (GGMED), em 12/05/2022, e com a Gerência de Controle Sanitário de Produtos e Empresas em Portos, Aeroportos, Fronteiras e Recintos Alfandegados (GCPAF/GGPAF), em 03/06/2022, conforme atas anexadas a este

processo 2469353 e 2496801.

A empresa relatou que as orientações recebidas anteriormente à concessão do registro do medicamento Danyelza foram no sentido de solicitar, através de pedido de excepcionalidade, todas as importações que forem realizadas para o produto Leukine, uma vez que ele não possui registro no Brasil.

Aduz a Segunda Diretoria que, no trâmite deste pedido de excepcionalidade, a Gerência de Produtos Biológicos - GGBIO se manifestou por meio da NOTA TÉCNICA Nº 88/2023/SEI/GGBIO/DIRE2/ANVISA (2450020), ratificando as informações apresentadas pela empresa. Adicionalmente, a GGBIO informou que, por meio de consulta realizada em 26/06/2023 ao *Purple Book*, da *Food and Drug Administration* (FDA), o produto está autorizado nos Estados Unidos, sob a identificação *Biologic License Application* (BLA) nº 103362, pela empresa Berlex Labs

A GCPAF se manifestou sobre esse pedido por meio da NOTA TÉCNICA Nº 88/2023/SEI/PAFME/GCPAF/GGPAF/DIRE5/ANVISA (2442457), se posicionando de forma contrária à concessão de excepcionalidade para importação do medicamento Leukine, sem os documentos comprobatórios da qualidade, bem como o termo de guarda e responsabilidade.

A GGFIS também se manifestou, por meio do DESPACHO Nº 389/2023/SEI/GIMED/GGFIS/DIRE4/ANVISA (2564450), informando sobre o fabricante do medicamento, como segue:

“A GIMED informa que a empresa Partner Therapeutics, Inc. não possui CBPF (Certificado de Boas Práticas de Fabricação) válido e emitido pela Anvisa.

Não foi possível verificar na complementação da documentação encaminhada, Certificado de Boas Práticas de Fabricação no país de origem.

Foi identificada inspeção realizada pelo FDA na base de dados do Inspection Classification Database Search do U.S. Food & Drug Administration - FDA.

Em 03/06/2022, a empresa Adium S.A se reuniu com a GGPAF (2469353), a fim de tratar da presente solicitação.

Nessa reunião, a área técnica pontuou que a importação de produtos não regularizados poderia ser feita por pessoa física, observadas as vedações da RDC 479/21, e pela própria unidade de saúde, mediante autorização excepcional da Diretoria Colegiada da Anvisa, conforme RDC 488/21. Salientou, ainda, que o fluxo ideal seria que os dois produtos fossem registrados concomitantemente.

Nessa mesma reunião, a empresa foi informada que não há previsão legal para tal importação: produto não regularizado por empresa para fornecimento aos pacientes. Foi sugerido que a empresa apresentasse o caso à Diretoria Colegiada da Anvisa e solicitasse uma autorização excepcional de importação e fornecimento aos pacientes do produto não regularizado na Agência.

A Segunda Diretoria pontuou no VOTO Nº 205/2023/SEI/DIRE2/ANVISA a importância de se submeter junto ao pedido de importação os documentos comprobatórios da qualidade do medicamento que não possui registro no Brasil. Por se tratar de medicamento para uso concomitante com o medicamento Danyelza, indicado para o tratamento de doença rara, a Dire2 destacou que deveria ser aplicado para o medicamento Leukine, o mesmo racional regulatório utilizado para o Danyelza, no que tange ao controle de qualidade em território nacional, desde que atendidas as condicionantes previstas na Resolução RDC 205/2017.

Logo, a Segunda Diretoria votou **FAVORAVELMENTE à importação do medicamento Leukine, sem registro na Anvisa**, para doação aos pacientes que receberam a prescrição do medicamento Danyelza (naxitamabe), desde que fossem apresentados os seguintes documentos no processo de importação:

- Laudo de Controle de Qualidade do insumo farmacêutico ativo e do produto acabado emitido pelo fabricante do medicamento, por cada lote a ser importado; e

- Certificado de liberação do lote do produto acabado (terminado), emitido pela autoridade sanitária do país de fabricação;

- Termo de Guarda e Responsabilidade, conforme previsto na Resolução RDC 669 de 2022.

1.1 Da diligência da DIRE3

Ao avaliar o presente pleito de excepcionalidade, esta Terceira Diretoria entendeu que seria necessário dirimir algumas dúvidas junto à Segunda Diretoria, GGBIO e GFARM.

Em relação à Segunda Diretoria (DIRE2), questionou-se, por meio do DESPACHO Nº 1262/2023/SEI/DIRE3/ANVISA (2652826), qual seria a delimitação de quantitativo para a autorização de importação excepcional, uma vez que a empresa havia solicitado a importação de 1050 frascos ou 210 caixas de Leukine. Também foi questionado se o Programa de Doação (2560061) aditado pela Adium S.A, que indicava como se daria o monitoramento de eventos adversos (EA) do Leukine, foi compartilhado com a GFARM, para que a área estivesse ciente do Plano apresentado pela empresa e do processo de monitoramento desse produto, que não é regularizado na Anvisa.

A DIRE2 se manifestou, por meio do DESPACHO Nº 1383/2023/SEI/DIRE2/ANVISA (2669098), indicando que *não determinou a quantidade exata a ser importada, visando permitir o acesso ao medicamento, uma vez que todos os pacientes em tratamento e que receberem a prescrição do Danyelza irão precisar utilizar o medicamento Leukine enquanto durar o tratamento, e indicou que enquanto o medicamento Leukine não possuir registro no Brasil, ele necessitará ser importado excepcionalmente.* Em relação ao monitoramento do produto, informou que a GFARM não avaliou o Programa de Doação (2560061), porém, analisou o programa de monitoramento do medicamento Danyelza, submetido no momento do registro. A DIRE2 não considerou necessária a avaliação da GFARM para o Leukine, uma vez que ele não é regularizado pela Anvisa, e seria utilizado somente concomitantemente ao medicamento Danyelza. Adicionalmente, informou que o plano de minimização de risco, avaliado no registro e a farmacovigilância do medicamento Danyelza, deveria ser capaz de identificar as reações adversas advindas do uso da associação medicamentosa.

Por conseguinte, esta Terceira Diretoria questionou a GFARM, por meio do DESPACHO Nº 1328/2023/SEI/DIRE3/ANVISA (2679320), sobre a necessidade de avaliação e conhecimento deste processo e se o plano de minimização de risco do medicamento Danyelza registrado pela empresa seria capaz de identificar as reações adversas advindas do uso da associação medicamentosa. A GFARM se manifestou, por meio do DESPACHO Nº 305/2023/SEI/GFARM/GGMON/DIRE5/ANVISA

(2705448), no sentido de que a empresa não apresentou à GFARM plano de minimização de risco considerando o uso do produto sem registro na Anvisa, tampouco tiveram acesso ao Programa de doação de Sargramostin/GM-CSF (2560061). Logo, após esta Diretoria dar conhecimento do caso para a área técnica, a GFARM solicitou à empresa atualização do seu Plano de Gerenciamento de Risco, abordando atividade de minimização de risco no cenário de uso de medicamento sem registro (Ofício nº 1368372231).

Também, esta Diretoria solicitou alguns esclarecimentos à GGBIO, por meio do DESPACHO Nº 1252/2023/SEI/DIRE3/ANVISA (2649985). A área técnica informou, por meio do DESPACHO Nº 335/2023/SEI/GPBIO/GGBIO/DIRE2/ANVISA (2682940), que a qualidade de um medicamento é avaliada pela Anvisa apenas nos casos em que o registro de um produto específico está em escopo, o que não foi o caso do produto sargramostim. No caso em tela, a solicitação de registro foi realizada junto à Anvisa para o produto Danyelza, e ele teve a sua qualidade avaliada pela GPBIO, possuindo parecer favorável. Ainda, com relação à segurança e eficácia do uso combinado dos produtos Danyelza e sargramostim, a área técnica informou que avaliou os estudos apresentados pela empresa, concluindo favoravelmente quanto ao benefício/risco do uso combinado dos dois produtos.

A GGBIO pontuou, também, que não há regulamento que proíba a aprovação de uso combinado nos casos em que um dos medicamentos não esteja disponível no mercado brasileiro. Ressaltou que a ausência de registro do produto sargramostim foi verificada pela GPBIO e discutida com a empresa durante a análise da solicitação de registro. A empresa informou que iria disponibilizar aos pacientes de forma gratuita o medicamento Leukine e também que seguiria com as tratativas para o registro do produto Leukine (sargramostim).

A empresa Adium S.A realizou tratativas com a Segunda Diretoria acerca do assunto e foi emitido o OFÍCIO Nº 152/2022/SEI/DIRE2/ANVISA, o qual indicou que o plano estratégico da empresa em fornecer o medicamento Leukine para os pacientes que fariam uso do medicamento Danyelza deveria ser devidamente instruído junto ao seu processo de registro. Assim, a empresa apresentou o fluxo de doação do Leukine no dossiê de registro. O referido fluxo foi avaliado pela GPBIO e considerado aceitável para subsidiar o registro. Já o Programa de Doação mais detalhado foi fornecido neste processo

via (SEI 2560061)para apreciação da Diretoria.

A GGBIO concluiu que, diante da qualidade demonstrada no dossiê de registro para o produto Danyelza; do produto Leukine ser aprovado pelo FDA; da relação benefício/risco favorável ao uso combinado dos produtos Danyelza e sargamostim; da ausência de impedimento legal para se registrar um medicamento utilizado em associação, quando um deles não está registrado no país; da disponibilidade da empresa em fornecer de forma gratuita o produto sargramostim aos usuários do medicamento Danyelza; do compromisso da empresa em tentar viabilizar o registro do produto sargramostim no Brasil; e da importância de se disponibilizar uma opção terapêutica a um grupo de pacientes com opções limitadas de tratamento, a área concedeu o registro do produto Danyelza.

Em relação à aprovação pela área técnica de situação semelhante ao presente caso, a GGBIO informou que, até o momento, não houve registro de outros produtos para uso combinado, em que um dos medicamentos não tivesse registro na Anvisa. No entanto, a área chamou atenção para casos em que, no momento do registro, os dois produtos para uso combinado estão regularizados no país, porém, em dado momento, um deles é retirado do mercado. Além desta situação, encontra-se em análise pela GPBIO o registro do produto Palynziq (Pegvaliase), que é indicado para o tratamento de pacientes com fenilcetonúria, com idade igual ou superior a 16 anos, que apresentem um controle inadequado da fenilalanina no sangue, apesar de tratamento prévio com as opções disponíveis. Embora não seja uma situação de uso combinado, os usuários de Palynziq (Pegvaliase) deverão portar epinefrina auto-injetável (produto sem registro na Anvisa), devido à alta possibilidade de ocorrência de anafilaxia. Para este caso, a empresa Biomarin encaminhou um Programa de Suporte ao Paciente (2683920), detalhando como se dará o processo de importação (por pessoa física) do produto não registrado na Anvisa.

Adicionalmente, sobre a possibilidade de ser firmado um termo de compromisso para o registro do produto sargramostim pela empresa Adium S.A, a GGBIO entende que a empresa tem um gerenciamento limitado sobre a possibilidade de registro do sargramostim no Brasil, pois a detentora do produto é uma empresa terceira (Partner Therapeutics, Inc.), então não seria o caso de ser estabelecido o compromisso formal de a Adium S.A regularizar o sargramostim no país. Por fim, em consulta ao sistema Datavisa, a GGBIO não identificou pedidos

de registro para o produto sargramostim até o momento.

2. ANÁLISE

Conforme disposto na RDC 47, de 9 de setembro de 2009, Regulamento Técnico da Agência que estabelece os requisitos mínimos para elaboração, harmonização, atualização, publicação e disponibilização de bulas de medicamentos para pacientes e para profissionais de saúde, em seu anexo I, item II, é estabelecido que a indicação constante na bula deve conter as **indicações de uso do medicamento devidamente registradas na Anvisa**, indicando o objetivo terapêutico, ou seja, se é destinado para o tratamento, diagnóstico, auxiliar no diagnóstico ou prevenção. Portanto, a norma não prevê a inclusão de indicação de uso de medicamento não regularizado pela Agência, que é o caso do sargramostim.

Ademais, a despeito de a GPBIO ter informado, por meio do DESPACHO Nº 1252/2023/SEI/DIRE3/ANVISA (2649985), que se concluiu favoravelmente quanto ao benefício/risco do uso combinado do Danyelza em associação com o sargramostim, a área técnica também indicou que a qualidade desse produto não foi atestada pela Anvisa, pois ele não foi objeto do pleito de registro.

Sabe-se que o processo de avaliação do registro de um medicamento é extenso e complexo, envolvendo, especialmente, análises da segurança, eficácia, qualidade e de Boas Práticas de Fabricação. O medicamento sargramostim não passou por essa avaliação, logo esta Diretoria entende que **não pode ser atestada sua indicação em bula aprovada pela Agência**, à luz do disposto na RDC 47/2009.

Outra questão que merece destaque se refere à orientação dada à empresa Adium S.A sobre a importação excepcional a ser realizada para o medicamento sargramostim. É de notório conhecimento que as importações excepcionais devem ocorrer em situações específicas e emergenciais, e, ainda, que os produtos importados de maneira excepcional não tem sua qualidade, segurança e eficácia atestadas pela Anvisa. Ou seja, esta Diretoria entende que **a indicação expressa de uso de um produto sem registro na bula aprovada da Anvisa, bem como a sugestão de aprovação da importação excepcional do sargramostim, sem nenhuma delimitação de quantidade ou tempo, configurariam uma situação**

ordinária e não excepcional.

No que se refere a situações semelhantes ao presente caso, indicadas pela GGBIO, entendemos que o primeiro exemplo exposto configura situação diferente da do medicamento sargramostim, pois apesar de um dos medicamentos ter sido retirado do mercado posteriormente à sua regularização, no momento do registro **ambos foram avaliados pela Agência**, que concluiu pela qualidade, segurança e eficácia **dos dois medicamentos**. Em relação ao registro do produto Palynziq (Pegvaliase), caso o produto deva ser utilizado em associação à epinefrina auto-injetável, produto sem registro na Anvisa, entendemos que, da mesma forma que o caso do Danyelza, não deve constar na bula do Palynziq, se aprovado, que ele deve ser utilizado com outro medicamento não avaliado pela Anvisa, contrariando a RDC 47/2009.

No que tange ao Programa de Doação (2560061) aportado ao presente processo, o qual, conforme aduz a GHIO, deveria ser apreciado pela Diretoria, entendo que cabem alguns ajustes, os quais exponho a seguir:

i. deve constar declaração a ser assinada pelo serviço de saúde, pelo médico e pelo paciente que indique expressamente que o Leukine não é um produto regularizado pela Agência, logo não teve sua eficácia, segurança e qualidade avaliadas pela Anvisa, e, também, que a empresa Adium S.A é a responsável por avaliar o benefício-risco da utilização do medicamento nos pacientes; ii. deve ser inserida uma declaração a ser assinada pela empresa Adium S.A, responsável pela importação excepcional, de forma análoga à declaração assinada pelos serviços de saúde que importam produtos sem registro nos termos do anexo IV, da RDC 488, de 7 de abril de 2021. Essa declaração deve conter o seguinte conteúdo:

Declaro que assumo todas as responsabilidades pelo uso do produto e que tenho ciência que como o produto objeto da importação não é regularizado na Anvisa, ficarei responsável por coletar dados juntos aos serviços de saúde que irão utilizar o medicamento e 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 Resolução de Diretoria Colegiada - RDC nº 488, de 7 de abril de 2021.

Declaro ter conhecimento de que a autorização de importação excepcional pela Diretoria Colegiada da Anvisa não isenta o importador de cumprir os demais

requisitos previstos na Resolução de Diretoria Colegiada - RDC nº 81, de 5 de novembro de 2008 e demais normas aplicáveis, os quais serão avaliados no processo de importação pela GGPAF, área técnica responsável pela avaliação e liberação sanitária de produtos importados.

Declaro estar ciente de que o descumprimento das disposições contidas nesta Resolução e nas demais vinculadas constitui infração sanitária, nos termos da Lei nº 6437, de 20 de agosto de 1977, sem prejuízo das responsabilidades civil, administrativa e penal cabíveis.

Ainda no que se refere a esse Programa de Doação (2560061), no item que trata da *notificação de eventos adversos* é importante indicar que as notificações reportadas à empresa Adium S.A devem ser comunicadas à Anvisa, por meio do sistema VIGMED (sistema que não exige o número de registro do medicamento), conforme orientação dada pela GFARM no DESPACHO Nº 305/2023/SEI/GFARM/GGMON/DIRE5/ANVISA (2705448), uma vez que deve ocorrer a devida comunicação interna para que as áreas de monitoramento tenham ciência da exposição dos pacientes a produtos sem registro e tomem as medidas que forem cabíveis.

Por fim, em relação ao quantitativo a ser importado do Leukine, a empresa solicitou, nos termos do ofício (2425448), a importação de 1050 frascos ou 210 caixas do produto. Essa quantidade foi baseada na estimativa realizada pela empresa, de que 14 pacientes iriam utilizar o Danyelza no 1º ano. Para cada tratamento, assumiu-se que os pacientes teriam, em média, 20 Kg (IBGE) e seriam necessários 5 ciclos no total, por tratamento: 420 vials de Danyelza e em torno de 75 vials ou 15 caixas por paciente de Leukine, sendo no total = 1050 vials ou 210 caixas de Leukine.

A despeito da Segunda Diretoria não ter indicado a quantidade que estaria autorizada a ser importada, esta Diretoria entende que deve haver essa delimitação, por se tratar de um rito excepcional, e pelo fato de a própria Adium S.A ter indicado a quantidade necessária para o tratamento de 1 ano.

3. **VOTO**

Diante do exposto, considerando a necessidade de se permitir o acesso a pacientes portadores de neuroblastoma (NB) de alto risco, com sobrevida limitada, principalmente no cenário de doença refratária e recidivada; considerando que esta

Diretoria entende que a indicação presente na bula do Danyelza não cumpriu o disposto na RDC 47/2000 ao indicar a utilização de medicamento não avaliado pela Agência; considerando que a importação excepcional deve ocorrer em situações pontuais e emergenciais, uma vez que o medicamento importado sem registro não tem sua segurança, eficácia e qualidade atestadas pela Agência; e, ainda, considerando a necessidade de a empresa importadora se responsabilizar pelo risco-benefício associado ao produto, e de o serviços de saúde, o médico e o paciente estarem cientes que se trata de produto não avaliado pela Agência, voto **FAVORAVELMENTE** pela importação excepcional de **1050 frascosou 210 caixas do Leukine desde que sejam cumpridas as seguintes condições:**

i. considerando a não conformidade da indicação aprovada para o Danyelza, que inclui o uso de um medicamento não registrado pela Anvisa, este processo deve ser enviado à GGBIO para que seja inserido, de forma expressa em sua bula, que o **medicamento sargramostim não foi avaliado pela Anvisa;** e o **registro do produto**, com validade até maio de 2026, **não deve ser renovado**, enquanto perdurar a situação de não regularização do medicamento sargramostim pela Anvisa;

ii. a empresa Adium S.A deve adicionar, ao Programa de Doação (2560061), declaração a ser assinada pelo serviço de saúde, pelo médico e paciente, que indique expressamente que o Leukine não é um produto regularizado pela Agência, logo não teve sua eficácia, segurança e qualidade avaliados pela Anvisa, e que a empresa Adium S.A é a responsável por avaliar o benefício-risco da utilização do medicamento nos pacientes que recebem a doação;

iii. a empresa Adium S.A deve adicionar, ao Programa de Doação (2560061), declaração a ser assinada pela própria empresa, nos seguintes termos:

Declaro que assumo todas as responsabilidades pelo uso do produto e que tenho ciência que como o produto objeto da importação não é regularizado na Anvisa, ficarei responsável por coletar dados juntos aos serviços de saúde que irão utilizar o medicamento e 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 Resolução de Diretoria Colegiada - RDC nº 488, de 7 de abril de 2021.

Declaro ter conhecimento de que a autorização de

importação excepcional pela Diretoria Colegiada da Anvisa não isenta o importador de cumprir os demais requisitos previstos na Resolução de Diretoria Colegiada - RDC nº 81, de 5 de novembro de 2008 e demais normas aplicáveis, os quais serão avaliados no processo de importação pela GGPAF, área técnica responsável pela avaliação e liberação sanitária de produtos importados.

Declaro estar ciente de que o descumprimento das disposições contidas nesta Resolução e nas demais vinculadas constitui infração sanitária, nos termos da Lei nº 6437, de 20 de agosto de 1977, sem prejuízo das responsabilidades civil, administrativa e penal cabíveis

iv. a empresa Adium S.A deve atualizar o seu Plano de Gerenciamento de Risco do Danyelza, abordando atividade de minimização de risco no cenário de uso de medicamento sem registro, conforme já solicitado pela GFARM;

v. a empresa Adium S.A. deve prover um plano de rastreabilidade do medicamento, abrangendo as etapas de aquisição e uso;

vi. a empresa Adium S.A deve apresentar os seguintes documentos quando da importação do Leukine:

- Laudo de Controle de Qualidade do insumo farmacêutico ativo e do produto acabado emitido pelo fabricante do medicamento, por cada lote a ser importado; e

- Certificado de liberação do lote do produto acabado (terminado), emitido pela autoridade sanitária do país de fabricação;

- Termo de Guarda e Responsabilidade, conforme previsto na Resolução RDC 669 de 2022.

Ressalta-se que:

A empresa Adium é responsável por avaliar o benefício/risco da utilização do produto no país pelos serviços que receberão a doação, incluindo o monitoramento de quaisquer eventos adversos ou queixas técnicas, devendo ainda atender a **todos os requisitos regulatórios/ sanitários vigentes** necessários à internalização e utilização do produto no Brasil.

Encaminho a decisão final à soberania desta Diretoria Colegiada da Anvisa.



Documento assinado eletronicamente por **Daniel Meirelles Fernandes Pereira, Diretor**, em 15/12/2023, às 15:11, 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 **2729522** e o código CRC **4B547F44**.

Referência: Processo nº
25351.918989/2023-55

SEI nº 2729522