

VOTO Nº 167/2023/SEI/DIRE5/ANVISA

Processo nº 25351.929768/2023-11
Expediente nº 0967222/23-1

Analisa a solicitação de autorização, em caráter excepcional, para importação de 500 (quinhentos) frascos do produto PHALANDN (Melphalan 50MG), pó liofilizado, da empresa importadora REAL E BENEMERITA ASSOCIACAO PORTUGUESA DE BENEFICENCIA(Rua Maestro Cardim, nº 769, CEP 01323900, São Paulo, SP), CNPJ nº 61.599.908/0001-58, e fabricado pela empresa BIOZENTA LIFESCIENCE PVT. LTD localizada no endereço Khasra No. 59, 60 & 61, Bela Bathri, Haroli, Una, Himachal Pradesh - 174301, Índia, para uso próprio, não se destinando à revenda ou comércio, relacionado à LI nº.º 23/2500314-2, de 23/08/2023.

Requerente: Real e Benemérita Associação Portuguesa de Beneficência

Posição do relator: Favorável.

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

Relator: **Marcelo Mario Matos Moreira**

1. RELATÓRIO

Trata-se de pleito da Real e Benémerita Associação

Portuguesa de Beneficência, devidamente inscrita no CNPJ nº 61.599.908/0001-58, estabelecida na Rua Maestro Cardim, nº 769, CEP 01323900, São Paulo, SP, recebido em 05/09/2023, de autorização, em caráter excepcional, para importação de 500 (quinhentos) frascos ampola do produto PHALANDN (princípio ativo Melphalan), na concentração 50 MG/ML X 1 VIAL, fabricado pela empresa BIOZENTA LIFESCIENCE PVT. LTD localizada no endereço Khasra No. 59, 60 & 61, Bela Bathri, Haroli, Una, Himachal Pradesh - 174301, Índia, para uso próprio, não se destinando à revenda ou comércio, relacionado à LI nº 23/2500314-2, de 23/08/2023.

Para o referido pedido, temos seguintes documentos:

- I - Carta da Unidade de Saúde (SEI nº 2568019);
- II - Carta do Fornecedor (SEI nº 2568020);
- III - Documento Melphalan (SEI nº 2568021);
- IV - Solicitação de Licença de Impostação (SEI nº 2568022);
- V - Certificado (SEI nº 2568023);
- VI - Documento Phalandn 50 (SEI nº 2568024);
- VII - Bula Phalandn Leaflet (SEI nº 2568026);
- VIII - Documento Profarma (SEI nº 2568027);
- IX - Documento WHO GMP Certificate (SEI nº 2568028);
- X - Comprovante Assinatura Carta U. Saúde (SEI nº 2568029);
- XI - Relatório Técnico (SEI nº 2568030).

Em 15/09/2023, foi enviada exigência OFÍCIO Nº 301/2023/SEI/DIRE5/ANVISA (SEI nº 2578472), solicitando a apresentação de evidências adicionais que comprovem a impossibilidade de fornecimento do produto pelos detentores do registro.

Em 1 de novembro de 2023, por meio dos documentos SEI nº 2643908, 2643910, 2643911, 2643912 e 2643913 a Real e Benemérita Associação Portuguesa de Beneficência apresentou os esclarecimentos solicitados.

Este é o relatório, passo à análise.

2. ANÁLISE

Prefacialmente, destaco que o pedido ora em análise será avaliado de acordo com os critérios estabelecidos na Resolução de Diretoria Colegiada - RDC nº 488, de 7 de abril de 2021, que dispõe sobre a importação de produtos sujeitos à vigilância sanitária por unidade de saúde, para seu uso exclusivo.

Importante contextualizar que outros pedidos de importação do produto Melphalan, sem registro na Anvisa, já foram deliberados pela Diretoria Colegiada. Contudo, considerando que o presente pleito refere-se a fabricante distinto dos casos anteriores, não se aplica a autorização monocrática prevista no artigo 4º, § 3º, da RDC 488/2021 (que preconiza que nos casos em que as solicitações de autorização de importação em caráter excepcional tenham objeto idêntico, isto é, o mesmo produto de um mesmo fabricante que já tenha sido autorizado pela Diretoria Colegiada da Anvisa, a Diretoria relatora da análise do pedido poderá monocraticamente conceder a autorização com base em decisão anterior).

As áreas técnicas foram instadas a manifestar-se no presente processo e apresentaram as informações que se seguem.

A Gerência-Geral de Portos, Aeroportos, Fronteiras e Recintos Alfandegados (GGPAF) manifestou-se por meio da Nota Técnica nº 51/2023/SEI/GCPAF/GGPAF/DIRE5/ANVISA (SEI nº 2357343), esclarecendo que:

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).

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. Assim, esta Gerência prestou os esclarecimentos necessários para apreciação pela Diretoria da Anvisa da presente solicitação para autorização de importação em caráter excepcional nos termos da Resolução RDC nº 488, de 2021.

A Gerencia-Geral de Medicamentos, manifestou-se por meio do Despacho nº 1069/2023/SEI/GGMED/DIRE2/ANVISA (SEI nº 2570572), informando que a documentação enviada é insuficiente para atestar a qualidade do medicamento pela Anvisa, uma vez que isso somente seria possível mediante a avaliação de toda documentação de qualidade exigida por meio de regulação específica para uma petição de registro e analisada dentro de prazos legais compatíveis, conforme Lei 13.411/2016. Ademais, informou que para o princípio ativo Melfalana existe registro válido na Anvisa para o medicamentos Alkeran (nº reg. 137640150), da empresa Aspen Pharma Indústria Farmacêutica Ltda.

A Gerencia-Geral de Inspeção e Fiscalização Sanitária (GGFIS), manifestou-se por meio da Nota Técnica nº 333/2023/SEI/GIMED/GGFIS/DIRE4/ANVISA (SEI nº 2569303), informando que foi identificada notificação de descontinuação temporária de fabricação para o medicamento Alkeran em 06/07/2023. De acordo com o detentor do registro Aspen Pharma Indústria Farmacêutica Ltda., o motivo da descontinuação foi devido a um problema técnico inesperado que ocorreu no site fabril e desta forma, houve um impacto na disponibilidade do medicamento para o mercado. Contudo, foi informado que o problema já foi solucionado e que a expectativa é que novos lotes do medicamento estejam disponíveis a partir do início de setembro 2023, para abastecimento do mercado. Em 24/08/2023 foi notificada a reativação de fabricação/importação para o referido medicamento.

Com relação ao Certificado de Boas Práticas de Fabricação - CBPF, a GGFIS informou que o laboratório BIOZENTA LIFESCIENCES PVT LTD não possui CBPF válido aprovado pela Anvisa. Também não foram identificados certificados em consulta na base EudraGMDP database da European Medicines Agency - EMA e Inspection Classification Database Search do U.S. Food & Drug Administration - FDA. No entanto, foi identificado o CBPF no país de origem (SEI nº 2568028).

Conforme a RDC nº 488, de 2021, a importação de produtos não regularizados na Anvisa se aplica no caso de

comprovada indisponibilidade do produto regularizado no mercado nacional, caracterizada pela incapacidade, temporária ou definitiva, de atendimento à demanda nacional por detentores de registro devidamente regularizados no país (considerando produto com o mesmo princípio ativo, concentração e forma farmacêutica). Ainda de acordo com essa RDC nº 488, de 2021, caso o requisito da indisponibilidade no mercado nacional não fique comprovado, a solicitação de importação em caráter excepcional poderá ser encerrada antes da apreciação pela Diretoria Colegiada.

Neste sentido, e tendo em vista que a empresa Aspen Pharma Indústria Farmacêutica Ltda, detentor do registro Alkeran (Melfalana), registro nº 137640150 submeteu a esta Agência notificação de reativação de fabricação do medicamento Alkeran Injetável em 24/08/2023, foi enviada exigência a Real e Benemérita Associação Portuguesa de Beneficência, por meio do Ofício nº 301/2023/SEI/DIRE5/ANVISA (SEI nº 2578472), solicitando manifestação no que concerne à apresentação de evidências adicionais que comprovem a impossibilidade de fornecimento do produto pelo detentor do registro.

Em 1 de novembro de 2023, por meio dos documentos SEI nº 2643908, 2643910, 2643911, 2643912 e 2643913 a Real e Benemérita Associação Portuguesa de Beneficência esclareceu o que se segue:

(...)

Assim, em atendimento ao solicitado, reiteramos que a disponibilização do produto no mercado, pelo detentor do registro, ainda não ocorreu de forma regular. Conforme demonstram os documentos 1 e 2 (anexos) e abaixo, tanto a detentora do registro (Aspen), quanto o distribuidor homologado pela detentora (Oncoprod), informaram que não possuíam em estoque o volume de medicamentos que a BP solicitou em agosto e em setembro deste ano.

Ressalta-se que a BP vem tentando adquirir o medicamento junto ao detentor do registro de forma contínua desde junho/2023; no entanto, a falta de previsibilidade de entrega do medicamento e, muitas vezes, a ausência no fornecimento do medicamento, vem impactando significativamente o tratamento dos pacientes. Corroborando com o exposto acima, a declaração constante no documento 3 (anexo) e abaixo, evidencia que a própria detentora do registro ratifica que, no presente momento, está atendendo parcialmente o

volume que a BP necessita, motivo pelo qual se faz necessária a importação direta.

(...)

Com base nas evidências apresentadas, infere-se o absoluto cumprimento da RDC nº 488 de 2021, uma vez que a indisponibilidade do produto regularizado no mercado nacional foi comprovada pelo único detentor do registro.

(...)

Diante do exposto, destaca-se que o presente pedido referente à autorização de importação direta, em caráter excepcional, para importação de 500 (quinhentos) frascos do produto Phalandn (Melphalan 50MG), pó liofilizado, nos termos da RDC nº 488 de 2021, se faz imprescindível e urgente, tendo em vista que possuímos pacientes em tratamento necessitando do medicamento e a indisponibilidade do produto no mercado nacional restou evidenciada.

A RDC 488/2021 dispõe, em seu art. 4º, que a importação de produtos não regularizados na Anvisa e indisponíveis no mercado nacional, destinados a uso clínico, deve ser submetida à apreciação e autorização pela Diretoria Colegiada da Anvisa, em caráter de excepcionalidade, com o envio dos seguintes documentos:

I - Licença de Importação (LI);

II - carta da unidade de saúde contendo a quantidade do produto a ser importado com justificativa sobre a indisponibilidade de produto equivalente no mercado nacional, conforme modelo no anexo IV;

III - comprovante de registro do produto no país de origem ou no país em que seja comercializado, ou documento equivalente, nos idiomas português, inglês ou espanhol;

IV - bula/ instrução de uso do produto;

V - relatório técnico científico contendo justificativa da necessidade da importação, incluindo discussão sobre a necessidade médica não atendida com os produtos registrados e disponibilizados no mercado nacional; e

VI - no caso de importação por operadora de plano de saúde, deve ser comprovado o vínculo da operadora com a unidade de saúde que utilizará o produto.

O presente processo foi devidamente instruído com a documentação preconizada na RDC nº 488/2021. Mas, saliento que a autorização de importação em caráter excepcional, nos termos da RDC 488/2021, não isenta o importador de cumprir os

requisitos previstos na RDC 81/2008 e demais normas aplicáveis, os quais serão avaliados no processo de importação pela GGPAF.

Ainda, de acordo com o § 2º do art. 4º, tal importação se aplica no caso de indisponibilidade do produto regularizado no mercado nacional, caracterizada pela incapacidade temporária ou definitiva, de atendimento à demanda nacional por detentores de registro devidamente regularizados no País.

Desta forma, em que pese o fato da Apsen ter notificado a reativação de importação do produto em 24/08/2023, diante das informações prestadas, considera-se que o cenário de desabastecimento do Melfalana se mantém, justificando o pedido de importação.

Importante considerar que o [Consenso Brasileiro de Transplante de Célula Tronco Hematopoiética \(TCTH\)](#) recomenda o Melfalana como regime de condicionamento para o transplante em pacientes com mieloma múltiplo, informando que "combinações incluindo outros agentes alquilantes já foram utilizadas, mas nenhuma apresentou vantagens significativas quando comparada ao melfalano" Ainda, a [Associação Brasileira de Hematologia, Hemoterapia e Terapia Celular \(ABHH\)](#) destaca a importância clínica do medicamento contendo Melfalana, cuja descontinuação preocupa os hematologistas.

Assim, considerando que: a) existe justificativa técnica aceitável sobre a importância clínica do medicamento no contexto do transplante de medula óssea; b) persiste o cenário de desabastecimento do produto c) a legislação prevê a possibilidade de importação por unidade de saúde; e e) o número de unidades a ser importado, 500 (quinhentos) frascos, parece adequado ao uso próprio da Real e Benemérita Associação Portuguesa de Beneficência, entende-se que a avaliação do benefício-risco relacionada à concessão desta excepcionalidade indica que os benefícios parecem superar os riscos.

3. **VOTO**

Ante o exposto, considerando a relevância clínica do medicamento, as evidências apresentadas de impossibilidade do fornecedor nacional suprir a demanda do mercado, a finalidade exclusiva de uso em unidade de saúde e o possível impacto à saúde dos pacientes caso ele não seja importado:

Voto **FAVORAVELMENTE** à concessão da

excepcionalidade a Real e Benemérita Associação Portuguesa de Beneficência, devidamente inscrita no CNPJ nº 61.599.908/0001-58, estabelecida na Rua Maestro Cardim, nº 769, CEP 01323900, São Paulo/SP, para importação de 500 frascos-ampola do produto PHALANDN (princípio ativo Melphalan), na concentração 50 MG/ML X 1 VIAL, fabricado pela empresa BIOZENTA LIFESCIENCE PVT. LTD localizada no endereço Khasra No. 59, 60 & 61, Bela Bathri, Haroli, Una, Himachal Pradesh - 174301, Índia, para uso próprio, não se destinando à revenda ou comércio, relacionado à LI nº 23/2500314-2, de 23/08/2023.

Ressalto que a autorização de importação excepcional pela Diretoria Colegiada da Anvisa não isenta o importador de cumprir os demais requisitos previstos na [RDC nº 81, de 5 de novembro de 2008](#), [RDC nº 488, de 7 de abril de 2021](#) e demais normas aplicáveis, os quais serão avaliados no processo de importação pela Gerência-Geral de Portos, Aeroporto, Fronteiras e Recintos Alfandegados (GGPAF), área técnica responsável pela avaliação e liberação sanitária de produtos importados.

Destaco ainda 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.

*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 10/11/2023, às 18:22, 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 **2577888** e o código CRC **224DC2E5**.

