

VOTO Nº 223/2023/SEI/DIRETOR-PRESIDENTE/ANVISA

Processo nº 25351.918186/2023-09

Expediente nº 0597383/23-5

Analisa a solicitação de autorização para importação, em caráter excepcional, do medicamento Complexo Lipídico de Anfotericina B 50mg/10ml, suspensão injetável da APO 22-00017735

Requerente: MINISTÉRIO DA SAÚDE (MS)

Posição do relator: FAVORÁVEL

Área responsável: GADIP

1. Relatório

Trata-se de pleito do Ministério da Saúde (MS) [2415386] solicitando autorização para a importação, em caráter excepcional, de **40.114 frascos** do medicamento Complexo Lipídico de Anfotericina B 50mg/ml, suspensão injetável - nome comercial: AMPHOLIP), fabricados por BHARAT SERUMS AND VACCINES LIMITED (Índia), adquiridos por intermédio da Organização Panamericana da Saúde / Organização Mundial da Saúde (OPAS/OMS).

Conforme Nota Técnica nº 198/2023-CGAFME/DAF/SECTICS/MS [2415407], o medicamento destina-se ao tratamento de casos graves (disseminados) de micoses endêmicas no Sistema Único de Saúde (SUS) em pessoas vivendo ou não com HIV/AIDS:

Micoses endêmicas sistêmicas (paracoccidiodomicose, histoplasmose, criptococose e coccidiodomicose), de implantação (cromoblastomicose, esporotricose, lacaziose - lobomicose e micetomas) e as oportunistas (candidíase - sistêmicas, aspergilose, mucormicose e fusariose).

O medicamento em questão integra o elenco do Anexo II da Relação Nacional de Medicamentos Essenciais (Rename) 2022, cujos medicamentos e insumos são financiados pelo Ministério da Saúde e posteriormente distribuídos aos estados e ao Distrito Federal.

Estima-se que no mundo mais de 300 milhões de pessoas de todas as idades sofrem de uma infecção fúngica grave a cada ano, das quais mais de 1.5 milhões morrem. No Brasil, as micoses endêmicas não são doenças de notificação compulsória, portanto não se dispõe de dados precisos sobre sua incidência no país. No Brasil, de acordo com o Grupo Técnico de Micoses Sistêmicas da Coordenação Geral de Vigilância das Doenças de Transmissão Respiratória de Condições Crônicas (CGDR/DCCI/SVS/MS), foram atendidos no SUS, 1.727 pacientes acometidos por infecção fúngica grave entre junho/2021 a setembro/2022 [2415407].

De acordo com o MS, o único medicamento registrado no Brasil cuja formulação atenderia aos critérios necessários para o tratamento é o Abelcet® (da Teva Farmacêutica Ltda. - CNPJ 05.333.542/0001-08), todavia o produto encontra-se indisponível em virtude de descontinuação temporária da fabricação.

Conforme avaliação do MS e da OPAS, em que pese a impossibilidade de atendimento ao Art. 4º da Resolução- RDC nº 203/2017, em decorrência do medicamento não ser pré-qualificado pela OMS e de o país de origem ser a Índia, cuja autoridade regulatória competente não é membro do ICH, o fabricante do medicamento a ser importado é qualificado para atender à demanda:

"2.8. O único fabricante do medicamento complexo lipídico de anfotericina B qualificado pela OPAS foi a Bharat Serums and Vaccines LTD. sendo que este não atende ao art. 4º da RDC 203/17 em decorrência do medicamento não ser pré-qualificado pela OMS e de o país de origem do medicamento ser a Índia, cuja autoridade regulatória competente não ser membro do ICH. Entretanto, de acordo com a lista enviada pelo fabricante Bharat Serums and Vaccines LTD., o medicamento complexo lipídico de anfotericina B (Ampholip™) possui registro em diversos países como Colômbia, Cuba e Chile, países que possuem agência reguladoras de referência das Américas, qualificadas pela OPAS (0033810831) (0033810836)(0033810844) (0033810825). Além disso, o fabricante Bharat Serums and Vaccines LTD., possui o certificado de boas práticas de fabricação (0033810408) e foram apresentados pelo fabricante, documentos como a bula (0033810659), embalagem (0033813767), o certificado de produto farmacêutico (0033810400), o certificado de análise (0033811011), o estudo de estabilidade (0033810668) e declaração TSE/BSE (0033810664).

2.9 Além disso, os documentos de farmacovigilância reportados, como Relatório Periódico de Avaliação de Risco-Benefício (Periodic Benefit-Risk Evaluation Report - PBREER) e o Plano de Gerenciamento de Risco (Risk Management Plan - RMP), foram apresentados pelo fabricante Bharat Serums and Vaccines LTD (0033810813) (0033810821). Dentre os dados apresentados no relatório PBREER, estão contidas informações acerca da exposição dos pacientes ao medicamento, em decorrência das vendas ocorridas durante o período de abril/2016 a março/2021, ou seja, 5 anos. Conclui-se, portanto, a partir dos documentos de farmacovigilância apresentados, que o medicamento complexo lipídico de anfotericina B (Ampholip™) não apresentou restrição regulatória no período por questões de segurança, e que a relação benefício/risco permanece inalterada."

(trecho da NOTA TÉCNICA Nº 198/2023-CGAFME/DAF/SECTICS/MS - 2415407)

2. Análise

2.1 - Considerações iniciais:

Há, no Brasil, três medicamentos injetáveis registrados com o princípio ativo *anfotericina B*:

- ABELCET (5mg/ml suspensão injetável), da Teva Farmacêutica Ltda.;
- ANFORICIN B (50 mg pó liofilizado injetável), da Cristália Prod. Quím. Farmacêuticos Ltda.; e
- AMBISOME (50 mg pó liofilizado injetável), da United Medical Ltda.

Para o medicamento Abelcet, único na apresentação "solução injetável" como o objeto da excepcionalidade, foi notificada descontinuação temporária de fabricação/importação, protocolada pela empresa TEVA FARMACÊUTICA LTDA., na data de 2/3/2022

Conforme justificativa apresentada, somente o ABELCET atenderia às necessidades do Ministério da Saúde. Não havendo disponibilidade de fornecimento por

parte do detentor nacional (Teva Farmacêutica Ltda.), é necessária a importação.

O requerente informa, ainda, que "o único fabricante do medicamento complexo lipídico de anfotericina B qualificado pela OPAS foi a Bharat Serums and Vaccines LTD." [2415407]

Com relação ao atendimento aos critérios necessários à demanda (qual seja, tratamento de micoses endêmicas no âmbito do SUS), consta no site do [Conselho Federal de Farmácia](#) a seguinte informação:

Existe diferença significativa entre Anfotericina B Lipossomal e Complexo Lipídico?

Resposta

O complexo lipídico de anfotericina B e a anfotericina B lipossomal foram desenvolvidos para reduzir a toxicidade sistêmica observada com a preparação convencional de anfotericina B, e aumentar a eficácia clínica, diminuindo as doses a serem administradas (Klasco, 2012).

São diferentes no que diz respeito à tecnologia de desenvolvimento de suas formulações:

a) Complexo lipídico é uma suspensão de anfotericina B que forma um complexo com dois fosfolípidos: L- alfa-dimiristoilfosfatidilcolina (DMPC) e L-alfa-dimiristoilfosfatidilglicerol (DMPG), na proporção de 1:1 (droga:lipídeo);

b) Anfotericina lipossomal é um pó liofilizado contendo anfotericina B envolta por uma membrana lipídica.

Anfotericina B lipossomal e anfotericina B complexo lipídico são indicadas para infecções fúngicas em geral e são terapêuticamente equivalentes. Porém, ajustes de doses devem ser considerados por motivo de diferenças farmacocinéticas. Contudo, apesar de terapêuticamente equivalentes, algumas fontes de informação citam indicações diferentes para cada uma. Segundo o Drugdex®, o complexo lipídico é indicado no tratamento de infecções fúngicas invasivas, como meningite criptocócica, candidíase invasiva, zigomicoses, coccidioidomicose e esporotricose. A anfotericina B lipossomal é utilizada no tratamento de meningite criptocócica, leishmaniose visceral e histoplasmose (Klasco, 2012).

Não foram encontrados estudos comparando a eficácia entre as formulações lipídicas de anfotericina B. Para a padronização recomenda-se avaliar, então, o custo-benefício de cada uma, relacionando doses, reações adversas, maneiras de diluição e de administração.

Bibliografia

1. Klasco RK (Ed): Drugdex System. Thomson MICROMEDEX, Greenwood Village, Colorado, USA. Disponível em: <http://www.thomsonhc.com/>. Acesso em: 20/04/2012.

Ainda, um artigo sobre a Anfotericina B, publicado em fevereiro de 2021 (1) compara três formulações lipídicas de Anfotericina B e conclui que:

"Both ABLC and L-AMB have a distinguished pharmacokinetic profile that determines their efficacy and toxicity. On the other hand, the amphotericin B lipid complex, with a larger particle size, is characterized by a rapid decline in the concentration of AMB after intravenous administration, followed by an extended elimination half-life which contrasts with the higher Cmax values and AUC, lower volume of distribution, and shorter elimination half-life of the liposomal version."

2.2- Documentação apresentada para amparar o pedido:

Na instrução do processo, foram anexados:

- Comprovante de registro do medicamento no país de origem, Índia [2415389];
- Comprovante de registro do medicamento em Cuba [2415400], em nome

de Alfarma S/A;

- Comprovante de registro do medicamento na Colômbia [2415399], em nome de Pharmalab Laboratorios S/A;
- Comprovante de registro do medicamento no Chile [2415401], em nome do Laboratorio Biosano S/A;
- Certificado de Boas Práticas de Fabricação (CBPF), emitido pela autoridade sanitária indiana [2415390].

O fabricante do medicamento não possui Certificado de Boas Práticas de Fabricação (CBPF) emitido pela Anvisa para a linha fabril correspondente. Não obstante, é certificado para a linha de *produtos estéreis: pós liofilizados*. [2417612]

2.3- Enquadramento do pedido:

A solicitação de importação em caráter excepcional foi recebida na esteira do inciso I do Art. 3º da Resolução- RDC nº 203/2017:

Art. 3º Poderão ser autorizados para importação, em caráter de excepcionalidade, os produtos sujeitos à vigilância sanitária cujo fármaco e/ou tecnologia se enquadrem em, pelo menos, uma das seguintes situações:

I - indisponibilidade no mercado nacional, bem como de suas alternativas terapêuticas ou produtos usados para a mesma finalidade devidamente registrados, quando existirem;

II - emergência de saúde pública de importância nacional, nos termos do Decreto nº 7.616, de 2011, ou de importância internacional (ESPII), conforme o Regulamento Sanitário Internacional;

III - imunobiológicos integrantes do Programa Nacional de Imunização, adquiridos por meio do Fundo Rotatório para Aquisições de Imunobiológicos da Organização Pan-americana da Saúde (Opas)/Organização Mundial de Saúde (OMS); ou

IV - doações oriundas de organismos internacionais multilaterais ou agências oficiais de cooperação estrangeira.

(...)

Em que pese a impossibilidade do cumprimento do Art. 4º da mesma Resolução, entende-se razoável fazer um paralelismo com os critérios ali estabelecidos, posto que o medicamento possui registro em três [Autoridades Reguladoras Nacionais de Referência Regional da OPAS \(ARNr\)](#): Instituto de Saúde Pública (ISP)- **Chile**, Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos e Alimentos (INVIMA)- **Colômbia** e *Centro para el Control Estatal de la Calidad de los Medicamentos/ Ministerio de Salud Publica* (CECMED)- **Cuba**:

Art. 4º Os produtos a serem importados em caráter de excepcionalidade devem ser pré-qualificados pela Organização Mundial de Saúde (OMS).

§ 1º Quando o tipo de produto não for objeto de programas de pré-qualificação da OMS, poderá ser autorizada a importação mediante a comprovação de registro válido em país cuja autoridade regulatória competente seja membro do Conselho Internacional para Harmonização de Requisitos Técnicos de Produtos Farmacêuticos de Uso Humano (International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use - ICH) e de certificação de boas práticas de fabricação, ou documento

equivalente, do país.

§ 2º Nas situações de emergência de saúde pública de importância nacional ou internacional, desde que justificada a impossibilidade de atendimento aos requisitos estabelecidos nos caput e § 1º deste artigo, poderá ser autorizada a importação mediante, pelo menos, a comprovação de registro válido no país de origem ou onde é comercializado.

Ressalta-se que cabe ao Ministério da Saúde o monitoramento do uso do produto importado, nos termos da Resolução- RDC nº 203/2017 - senão vejamos:

Art. 5º Caberá ao Ministério da Saúde e entidades vinculadas:

I – solicitar, previamente à aquisição dos produtos de que trata esta Resolução, por meio de requerimento eletrônico e de apresentação da documentação pertinente, a expressa autorização da importação, em caráter de excepcionalidade, informando cronograma pretendido para a importação;

II – atestar, quando for o caso, a indisponibilidade dos produtos a serem importados, bem como de alternativas terapêuticas ou produtos usados para a mesma finalidade, devidamente regularizadas no mercado nacional;

III – verificar prazos de validade e estabelecer mecanismos para garantir condições gerais e manutenção da qualidade dos produtos importados, do transporte ao recebimento e armazenamento;

IV - prestar orientações aos serviços de saúde e pacientes sobre uso e cuidados de conservação dos produtos importados, bem como sobre como notificar queixas técnicas e eventos adversos a eles relacionados;

V – criar mecanismos para a realização do monitoramento pós-distribuição e pós-uso dos produtos importados pelos serviços de saúde e para que os casos de queixas técnicas e eventos adversos identificados sejam informados à Anvisa, por meio dos sistemas de informação adotados;

VI - responsabilizar-se pelo recolhimento dos produtos importados, em caráter de excepcionalidade, quando determinado pela Anvisa.

(grifamos)

Importante destacar que o Ministério da Saúde deve atender a **todos os requisitos regulatórios/ sanitários vigentes** necessários à internalização e utilização do produto no Brasil.

Como o produto objeto da importação não é regularizado na Anvisa, não é possível atestar a sua qualidade, segurança e eficácia, **ficando o Ministério da Saúde responsável** por avaliar o benefício/risco da sua utilização no Sistema Único de Saúde (SUS), incluindo o monitoramento de quaisquer eventos adversos ou queixas técnicas.

Caberá também ao MS assegurar que orientações de uso, conservação, manuseio e dispensação sejam providas aos pacientes e profissionais/serviços de saúde, em língua portuguesa, conforme legislação sanitária vigente.

Subsídios para a análise:

Gerência-Geral de Medicamentos - GGMed - 2418039

Gerência de Inspeção e Fiscalização Sanitária de Medicamentos e Insumos Farmacêuticos - GIMED/GGFIS - 2417612

Posto de Anuência de Importação de Medicamentos - PAFME 2424203

[Autoridades Reguladoras Nacionais de Referência Regional da OPAS \(ARNr\)](http://antigo.anvisa.gov.br/relacoes-internacionais/cooperacao) - <http://antigo.anvisa.gov.br/relacoes-internacionais/cooperacao> e https://www3.paho.org/hq/index.php?option=com_content&view=article&id=1615:2009-sistema-avaliacao-autoridades-reguladoras-nacionais-medicamentos&Itemid=0&lang=en#gsc.tab=0

3. Voto

Considerando tratar-se de aquisição e importação de medicamento para atendimento a do Sistema Único de Saúde (SUS); a missão da Anvisa interesse da saúde pública; o impacto que o não fornecimento do medicamento poderia causar na saúde dos pacientes que delenecessitam; que naimportaçãoem caráter excepcionalde produto sem registro é de **responsabilidade do importador (MS)** garantir a eficácia, segurança e qualidade do produto, inclusiveo monitoramento do seu uso e o exercício da farmacovigilância; considerando ainda quea Lei nº 9.782/99, no § 5º do Art. 8º, prevê que esta Agência "*poderá dispensar de registro os imunobiológicos, inseticidas, medicamentos e outros insumos estratégicos quando adquiridos por intermédio de organismos multilaterais internacionais, para uso em programas de saúde pública pelo Ministério da Saúde e suas entidades vinculadas*", **manifesto-me FAVORÁVEL** ao pleito, e **voto pelo DEFERIMENTO da solicitação.**

Ressalta-se que:

➤ O Ministério da Saúde fica responsável por avaliar o benefício/risco da utilização do produto no Sistema Único de Saúde (SUS), incluindo o monitoramento de quaisquer eventos adversos ou queixas técnicas. Deve, ainda, atender a **todos os requisitos regulatórios/ sanitários vigentes** necessários à internalização e utilização do produto no Brasil. Caberá também ao MS assegurar que orientações de uso, conservação, manuseio e dispensação sejam providas aos pacientes e profissionais/serviços de saúde, em língua portuguesa, conforme legislação sanitária vigente.

➤ Odeferimento docaráter excepcional para a importação **não isenta** o importador de preencher os demais requisitos estabelecidos pela Resolução- RDC nº 81/2008 para a liberação dos produtos importados.

➤ A importação do quantitativo total autorizado [**40.114 frascos de ANFOTERICINA B 50mg/10ml (suspensão injetável, complexo lipídico** - nome comercial: AMPHOLIP), fabricados por BHARAT SERUMS AND VACCINES LIMITED (India)] poderá ser efetivada em remessa única ou fracionada, **até 31/12/2023.**

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

Encaminhe-se à SGCOL para as providências de seu âmbito.

Inclua-se no Circuito Deliberativo, para votação e decisão da Diretoria Colegiada.

Comunique-se a GGPAF para os fins recorrentes, após decisão final.

Oficie-se o Ministério da Saúde após decisão.



Documento assinado eletronicamente por **Antonio Barra Torres, Diretor-Presidente**, em 21/06/2023, às 14:43, 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 **2428174** e o código CRC **5F5E7546**.

Referência: Processo nº 25351.918186/2023-09

SEI nº 2428174