

VOTO Nº 134/2023/SEI/DIRE5/ANVISA

Processo nº 25351.921088/2023-41

Expediente nº 0807487/23-6

Analisa pleito do hospital Infantil Albert Sabin, de solicitação de autorização, em caráter excepcional, para importação de **12 (doze) caixas do medicamento Picibanil (OK-432) 0,5KE/10ml ou 1.0KEml**, referente à licença de importação nº 23/1782286-5.

Considerando: i) a justificativa técnica sobre a importância clínica do medicamento no contexto do tratamento de pacientes com malformação linfática; ii) que não há outro medicamento à base do mesmo princípio ativo disponível no mercado nacional; iii) que a legislação prevê a possibilidade de importação por unidade hospitalar; e iv) que a requerente assume toda a responsabilidades pelo uso do produto sem registro em seus pacientes, incluindo a responsabilidade de monitoramento de quaisquer eventos adversos ou queixas técnicas; entende-se **que os critérios da RDC nº 488/2021 foram atendidos para a concessão desta excepcionalidade.**

Posição: **FAVORÁVEL**

Área responsável: Gerência Geral de Portos, Aeroportos, Fronteiras

Relator: **Daniel Meirelles Fernandes Pereira**

1. **Relatório**

Trata-se de pleito do Hospital Infantil Albert Sabin, por meio de sua instituição vinculada Secretaria da Saúde do Estado do Ceará, CNPJ: 07.954.571/0001-04, situada à Av. Almirante Barroso, 600, Praia de Iracema, Fortaleza - CE, CEP: 60060440, protocolado em 27/06/2023, do qual consta solicitação de autorização, em caráter excepcional, para importação de **12 (doze) caixas do medicamento Picibanil-0K-432 0,5KE/10ml ou 1.0KEml**, da empresa TANNER GAP INC., localizada no endereço Associates Lane STE. A, 1808, 28217, Charlotte, Carolina do Norte, Estados Unidos, fabricado pela empresa Chugai Pharmaceutical Co., Ltd. localizada no endereço 1-1 Nihonbashi-Muromachi 2-Chome, 103-8324, Tokyo, CHUO-KU, Japão, referente à licença de importação nº 23/1782286-5.

A requerente motivou o pedido informando que há 3 anos tem usado o medicamento Picibnil, e que a literatura médica coloca o produto como primeira escolha no tratamento de pacientes com malformação linfática, pois oferece vantagens em relação à cirurgia, como menor mortalidade, menor custo-benefício, menor taxa de recaída, e cirurgias menos mutilantes naqueles pacientes com resposta parcial à droga.

A requerente anexou aos autos do processo os seguintes documentos:

- I - Termo de Referência 2451563
- II - Licença de Importação 2451564
- III - Fatura Comercial 2451565
- IV - Relatório Técnica 2451566 e
- V - Carta da unidade de Saúde 2451567

Em 29/06/2023 foi expedido o Ofício nº 198/2023/SEI/DIRE5/ANVISA 2456036, por meio do qual, nos termos da Resolução da Diretoria Colegiada - RDC nº 488, de 7 de abril de 2021, foi requerida a apresentação do comprovante de registro do produto no país de origem, a bula do produto, e a carta da unidade de saúde contendo a quantidade do produto a

ser importado.

Em resposta à exigência foram aportados aos autos os seguintes documentos: Carta da unidade de Saúde contendo a quantidade do produto a ser importado 2482009; Comprovante de registro no FDA 2482010; e Bula do medicamento 2482011.

Este é o breve relatório. Passo à análise.

2. **Análise**

De acordo com a requerente, as malformações linfáticas são anomalias vasculares congênitas, multicísticas e benignas. Apresentam distribuição, tamanho e características bastante variáveis, entretanto 75% dessas malformações são cervicofaciais e geralmente de grande proporção. É estimado que 50 a 60% das malformações linfáticas estão presentes no nascimento e aproximadamente 80 a 90% se manifestam até o final do segundo ano de vida. Apesar de sua natureza benigna, essas malformações provocam graves deformidades estéticas, bem como o comprometimento das vias aéreas e digestiva. O tratamento cirúrgico para essa patologia tem sido evitado devido à dificuldade técnica em dissecar suas finas paredes císticas, o elevado índice de lesão vasculonervosas, o alto grau de recidiva e pelas deformidades estéticas e funcional ocasionado por essa modalidade de tratamento. Estes pontos estimulam a busca de tratamento alternativo dessa malformação. A recorrente destaca que a literatura médica aponta que o Picibanil como produto de primeira escolha no tratamento de pacientes com malformação linfática, pois oferece vantagens em relação à cirurgia, como menor mortalidade, menor custo-benefício, menor taxa de recaída, e cirurgias menos mutilantes naqueles pacientes com resposta parcial à droga.

A Gerência Geral de Medicamentos e Produtos Biológicos (GGMED) se manifestou no âmbito deste processo, por meio do Despacho nº 727/2023/SEI/GGMED/DIRE2/ANVISA 2452328, informando que, após buscas ao sistema de base de dados da Anvisa verificou-se que o medicamento Picibanil (OK-432) 0,5KE/10ml ou 1.0KEml, fabricado pela empresa Chugai Pharmaceutical Co., Ltd. - Japão, não possui registro válido na Anvisa. Também não foram encontrados registros válidos de outros medicamentos contendo o princípio ativo. Aquela GGMED também ressaltou 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.

Por sua vez, a Gerência Geral de Inspeção e Fiscalização Sanitária (GGFIS) manifestou-se, por meio da Nota Técnica nº 256/2023/SEI/GIMED/GGFIS/DIRE4/ANVISA 2474708, informando que não foi identificado preço aprovado para medicamentos com o princípio ativo Picibanil. Com relação ao Certificado de Boas Práticas de Fabricação (CBPF), aquela GGFIS informou que o fabricante informado (Chugai Pharmaceutical Co Ltd 2-chōme-1-1 Nihonbashimuromachi, Chuo City, Tokyo 103-8324, Japan) não possui CBPF válido, aprovado pela Anvisa. Também não foram identificados Certificados em consulta realizada na base EudraGMDP database da European Medicines Agency - EMA e na base Inspection Classification Database Search do U.S. Food & Drug Administration - FDA.

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

(...) 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).

A requerente solicitou a importação excepcional nos termos da Resolução da Diretoria Colegiada - RDC nº 488, de 7 de abril de 2021, e por meio de documentação aportada aos autos informou que, *"essa droga trata-se de uma mistura liofilizada de Streptococcus pyogenes do grupo A, tipo 3 de origem humana tratados com benzilpenicilina (...)"*.

Em busca realizada no SEI, identificou-se processo que tratou de importação excepcional do medicamento Picibanil

- OK-432, pelo mesmo requerente, com isenção de apresentação de Certificado de Análise - Coa 1763958. Por ocasião daquela autorização foi informada ao requerente que nos próximos pleitos de importação desse produto deverão ser apresentados documentos adicionais, haja vista que o Picibanil (OK 432) 0.5 KE é um produto biológico de *Streptococcus pyogenes* 1783851.

Diante disso, por meio do Despacho nº 1138/2023/SEI/DIRE5/ANVISA 2496665, foi requerida à GGPAF que apresentasse subsídios complementares relacionado às análises necessárias pelo fato do produto Picibanil (OK-432) ser um produto biológico. Em resposta, aquela GGPAF aportou aos autos o Despacho nº 263/2023/SEI/PAFME/GCPAF/GGPAF/DIRE5/ANVISA 2507045, por meio do qual informou que, além de apresentar os documentos do artigo 3º da RDC nº 488, de 2021, tendo em vista que o Picibanil (OK 432) é um produto biológico de *Streptococcus pyogenes*, a importação deste deve estar adequada à SEÇÃO VI - Procedimento 2C da RDC nº 81, de 2008. Ainda, para os produtos biológicos, devem ser atendidos os procedimentos do artigo 7º da RDC nº 669, de 2022.

RDC nº 488, de 2021

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

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

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

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

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

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

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

- a) estar vinculada a 1 (uma) única e exclusiva unidade de saúde, sendo vedado o repasse dessa autorização;
- b) no caso de importação por conta e ordem de terceiro e por encomenda realizada por meio de entidade vinculada à unidade de saúde, a declaração deve especificar tal situação, citando todos os órgãos intervenientes na operação;
- c) possuir validade jurídica, com vigência de até 90 (noventa) dias contados da sua assinatura;
- d) ser subscrita pelo responsável legal ou representante legal do detentor da regularização; e
- e) expressar compromisso de observância e cumprimento das normas e procedimentos estabelecidos pela legislação sanitária, bem como de ciência das penalidades as quais está sujeito, nos termos da Lei nº 6.437, de 20 de agosto de 1977.

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

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

RDC nº 81, de 2008

SEÇÃO VI - PROCEDIMENTO 2C - PRODUTOS BIOLÓGICOS OBTIDOS POR PROCEDIMENTOS BIOTECNOLÓGICOS, ANTICORPOS MONOCLONAIS, MEDICAMENTOS CONTENDO MICROORGANISMOS VIVOS, ATENUADOS OU MORTOS E PROBIÓTICOS.

25. A importação de produtos biológicos obtidos por procedimentos biotecnológicos, anticorpos monoclonais, medicamentos contendo microorganismos vivos, atenuados ou mortos e probióticos na forma de matéria-prima, produto semielaborado, produto a granel ou produto acabado, estará sujeita ao registro de Licenciamento de Importação no SISCOMEX, submetendo-se a fiscalização pela autoridade sanitária antes de seu desembarço aduaneiro.

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

- a) Petição para Fiscalização e Liberação Sanitária de que trata o subitem 1.2. do Capítulo II desta Resolução;
- b) Fatura Comercial - "Invoice";
- c) Conhecimento de Carga Embarcada;

d) protocolo resumido de produção do produto (de acordo com o protocolo padrão da OMS, caso o produto esteja nele incluído);

e) certificado de análise do controle de qualidade da matéria-prima (princípio ativo), emitido pelo fabricante;

f) certificado de análise do controle de qualidade do produto acabado, emitido pelo fabricante;

g) certificado de liberação do lote do produto, emitido pela autoridade sanitária do país de origem, quando couber; e

h) os seguintes documentos técnicos do hemoderivado utilizado como estabilizante, quando for o caso: declaração de origem do plasma utilizado; certificado de análise do controle de qualidade do plasma utilizado; e certificado de liberação da sorologia do plasma utilizado.

RDC nº 669, de 2022

Art. 7º 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.

Parágrafo único. Fica a empresa importadora proibida de comercializar os lotes de produto biológico terminado até o deferimento da baixa do Termo de Guarda e Responsabilidade pela Anvisa mencionado no caput deste artigo.

Adicionalmente, faz-se necessário pontuar que o medicamento OK 432 consta da lista de medicamentos liberados para importação em caráter excepcional anexa à Instrução Normativa (IN) nº 01, de 28 de fevereiro de 2014, nos termos da RDC nº 08, de 28 de fevereiro de 2014, contudo em forma farmacêutica divergente da forma farmacêutica do produto objeto da importação ora em análise. Não obstante, destacou a GGPAF que:

Independente se enquadrado na RDC nº 08, de 2014, ou art. 4º da RDC nº 488, de 2021, as importações de produtos sob vigilância sanitária para unidades de saúde devem atender ao disposto na RDC nº 488, de 2021. Portanto, além de apresentar os documentos do art. 3º da RDC nº 488, de 2021, o importador deve apresentar

os documentos do Procedimento do Capítulo XXXIX da RDC nº 81, de 2008, ao qual o produto importado se enquadrar. Ainda, para os produtos biológicos, devem ser atendidos os procedimentos do art. 7º da RDC nº 669, de 2022.

O artigo 4º da RDC nº 488, de 2021, que dispõe sobre a importação de produtos sujeitos à vigilância sanitária por unidade de saúde, para seu uso exclusivo, estabelece os documentos que devem compor o pleito a ser submetido à apreciação da Diretoria Colegiada para a importação de produtos não regularizados na Anvisa e indisponíveis no mercado nacional, destinados a uso clínico. Nesse sentido, destaca-se que foram devidamente apresentados os seguintes documentos: Licença de Importação (LI); carta da unidade de saúde; comprovante de registro do produto no país em que é comercializado; e relatório técnico científico.

Destaca-se 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 artigo 6º da RDC nº 488, de 2021.

Assim, considerando: i) a justificativa técnica sobre a importância clínica do medicamento no contexto do tratamento de pacientes com malformação linfática; ii) que não há outro medicamento à base do mesmo princípio ativo disponível no mercado nacional; iii) que a legislação prevê a possibilidade de importação por unidade hospitalar; e iv) que a requerente assume toda a responsabilidades pelo uso do produto sem registro em seus pacientes, incluindo a responsabilidade de monitoramento de quaisquer eventos adversos ou queixas técnicas; entende-se que os critérios da RDC nº 488/2021 foram atendidos para a concessão desta excepcionalidade.

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](#) e demais normas aplicáveis.

Destaco finalmente, 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.

3. **Voto**

Diante do exposto, **VOTO FAVORAVELMENTE** à autorização da importação, pelo Hospital Infantil Albert Sabin, em caráter excepcional, de **12 (doze) caixas do medicamento Picibanil-0K-432 O,5KE/10ml ou 1.0KEml**, da empresa TANNER GAP INC. (Associates Lane STE. A, 1808, 28217, Charlotte, Carolina do Norte, Estados Unidos), fabricado pela empresa Chugai Pharmaceutical Co., Ltd. (1-1 Nihonbashi-Muromachi 2-Chome, 103-8324, Tokyo, CHUO-KU, Japão), referente à licença de importação nº 23/1782286-5, ou a que vier a substituí-la, nos termos do presente voto.

É essa a decisão que encaminho para deliberação da Diretoria Colegiada da Anvisa, por meio de Circuito Deliberativo.



Documento assinado eletronicamente por **Daniel Meirelles Fernandes Pereira, Diretor**, em 03/08/2023, às 10:06, 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 **2494010** e o código CRC **54BDB5D3**.