

VOTO Nº 123/2023/SEI/DIRE5/ANVISA

Processo nº 25351.921739/2023-01

Expediente nº 0782357/23-7

Analisa solicitação para autorização, em caráter excepcional, da importação, de 44 caixas com 1 frasco-ampola de Imunoglobulina Anti-timocito de equino 250 mg/5ml (Thymogan), fabricado pela empresa Bharat Serum & Vaccine Pvt Limites, não regularizado na Agência, relacionada à LI 23/1810810-4, de 21/06/2023, não se destinando à revenda ou comércio, nos termos da RDC nº 488, de 7 de abril de 2021.

ConsiderAnado que: i) a importação é para tratamento de paciente específico com diagnóstico de Aplasia de Medula Óssea Grave; ii) foi apresentada justificativa técnica sobre a importância clínica do medicamento no contexto do tratamento da Aplasia da Medula Óssea; iii) foi caracterizada a situação de indisponibilidade do produto no mercado nacional; iv) que a requerente declara assumir todas as responsabilidades pelo uso do produto junto a unidade de saúde vinculada; v) que foram apresentados os documentos preconizados no art. 4º da RDC nº 488/2021; e, vi)

na importação em caráter excepcional de produto sem registro, é de responsabilidade do importador garantir a eficácia, segurança e qualidade do produto, inclusive o monitoramento do seu uso ; **entende-se que os critérios da RDC nº 488, de 2021 foram atendidos para o pleito ora em deliberação.**

Posição: Favorável

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

Relator: Daniel Meirelles Fernandes Pereira

1. **Relatório**

Trata-se de análise do pleito da Secretaria de Estado da Saúde de São Paulo (CNPJ: 46.374.500/0001-94, endereço Av Dr. Arnaldo, 351, Cerqueira Cesar, São Paulo - SP, CEP: 01246000), para autorização, em caráter excepcional, para importação de 44 caixas com 1 frasco-ampola de Imunoglobulina Anti-timocito de equino 250 mg/5ml (Thymogan), fabricado pela empresa Bharat Serum & Vaccine Pvt Limited (endereço: Plot no - K-27 Anand Nagar, 27, M.I.D.C, Ambermath East, Maharashtra, India) e exportado pela empresa Aregno S.A. (endereço: Av de las Americas, 1.4000, Camino Carrasco, Ciudad de la Costa, Canelones, Uruguai), relacionada à LI 23/1810810-4, de 21/06/2023.

A requerente solicita a importação excepcional, nos termos da RDC nº 488, de 7 de abril de 2021, porque o produto Thymogan não está disponível no mercado nacional. Esclarece que o produto será destinado ao Hospital de Heliópolis (UGA I), para o tratamento de paciente (M.G.R.D.S) com diagnóstico de Aplasia de Medula Óssea Grave, que tem indicação e necessidade do uso do medicamento.

A unidade de saúde solicitante declara assumir todas as responsabilidades pelo uso do produto uma vez que, em se tratando de medicamento não regularizado perante a Anvisa,

ficará responsável por avaliar o benefício-risco da utilização 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.

Por meio do Ofício CCEX N° 2.129/2023 (2460381) foram apresentados os seguintes documentos: ofício de requerimento; fatura; comprovante de regularização do produto no país de origem e onde é comercializado; bula do medicamento; carta da Unidade de Saúde contendo a solicitação de importação em caráter de excepcionalidade; licença de importação; e procuração.

Este é o relatório, passa-se à análise.

2. **Análise**

De acordo com a requerente, a Aplasia da Medula Óssea, é uma alteração da medula óssea que leva a uma menor produção de hemácias, plaquetas e/ou leucócitos, que ficam com seus níveis diminuídos na circulação sanguínea, resultando em sintomas como fraqueza, manchas na pele e infecções frequentes. Informou que o tratamento deve ser iniciado rapidamente e as duas melhores opções terapêuticas são: transplante de medula óssea ou a imunossupressão intensiva a depender da idade do paciente, e cujo principal objetivo consiste em aumentar o número de células saudáveis no sangue (2460381).

Conforme informado pela requerente a Globulina anti-timócitos (ATG) é um anticorpo que ajuda a destruir, especificamente, os linfócitos T (tipo de glóbulo branco, presente no sistema imunológico), que atacam as células tronco. Com isso, a medula fica mais fortalecida e preserva as células tronco. Sua administração é intravenosa. O tratamento medicamentoso é realizado com terapia imunossupressora combinada. Atualmente, os medicamentos utilizados no tratamento imunossupressor são ciclosporina combinada com imunoglobulina anti-timócito (GAT) (2460381).

Neste sentido esclareceu a requerente que existem duas apresentações de GAT: a derivada de cavalos (linfoglobulina) e a derivada de coelhos (timoglobulina); e que no Brasil está disponível apenas a timoglobulina, a qual atualmente é utilizada como terapia inicial para pacientes com Aplasia da

Medula Óssea grave e muito grave não candidatos a transplante de células-tronco hematopoiéticas (TCTH) (2460381).

Alega a requerente que vários estudos comprovam que GAT de origem equina (GATe) é preferida, sendo administrada numa dose de 40mg/kg/dia durante 4 dias, em detrimento da GAT de coelho (GATc), demonstrando a primeira maior eficácia na avaliação da resposta hematológica e da sobrevivência, e destaca que (2460381):

Num estudo randomizado do National Institutes of Health observou-se uma taxa de resposta hematológica aos 6 meses com GAT de cavalo de 68%, comparados com 37% de resposta com a GAT de coelho. A sobrevivência global em 3 anos também difere, com uma taxa de sobrevivência de 96% no grupo de GAT cavalo, e 76% no GAT coelho. Muitos outros estudos-piloto ou retrospectivos comprovam que GAT do cavalo continua a ser a opção mais eficaz e mais segura com menor taxa de infecções. No entanto, alguns estudos como da Cleveland Clinic, mostrarem uma resposta semelhante, não apontando resultados significativamente diferentes entre GAT equino e de coelho como primeira terapêutica. Anteriormente, portanto, havia no mercado tanto a GAT derivada de cavalos, quanto a de coelhos. Entretanto, desde 2007 a GAT derivada de cavalos não está mais disponível em muitos lugares do mundo, incluindo o Brasil. Com isso, houve substituição natural pela derivada de coelho. Segundo o PCDT de AA, elas apresentam efeitos semelhantes, entretanto alguns estudos mostram que a de coelho é menos eficaz como terapia inicial de anemia aplásica grave. Ambos os medicamentos se encontram na Relação Nacional de Medicamentos Essenciais (RENAME) 2020. É possível achá-los como: “imunoglobulina anti-timócitos humanos (equino)” e “imunoglobulina anti-timócitos humanos (coelho)”.

A fim de subsidiar a avaliação do pleito em tela, a Gerencia Geral de Produtos Biológicos, Radiofarmacos, Sangue, Tecidos, Células, Órgãos e Produtos de Terapias Avançadas (GGBIO), a Gerencia Geral de Inspeção e Fiscalização Sanitária (GGFIS) e a Gerencia Geral de Portos, Aeroportos, Fronteiras e Recintos Alfandegados (GGPAF) se manifestaram no âmbito deste processo.

De acordo com a manifestação da GGBIO, expressa por meio do Despacho nº 184/2023/SEI/GPBIO/GGBIO/DIRE2/ANVISA (2469123), foi informado que não foram encontrados registros válidos

para Imunoglobulina Anti-timócito de equino, mas, para o princípio ativo Imunoglobulina de coelho Anti-timócito humano foi identificado registro sanitário válido na Anvisa para o produto Thymoglobuline, da empresa Sanofi Medley Farmacêutica LTDA, sob o número de registro 183260333. Informou aquela GGBIO que o produto Thymoglobuline possui as seguintes indicações:

- Imunossupressão em transplantes: prevenção e tratamento de rejeição de enxerto.
- Prevenção da doença do enxerto versus hospedeiro, aguda e crônica em caso de transplante de células tronco hematopoiéticas;
- Tratamento da doença do enxerto versus hospedeiro, aguda córtico-resistente;
- Hematologia: tratamento da anemia aplástica.

Em consulta realizada à GGFIS, foi informado, por meio da Nota Técnica nº 258/2023/SEI/GIMED/GGFIS/DIRE4/ANVISA (2477220) que o fabricante do medicamento objeto do pleito possui Certificado de Boas Práticas de Fabricação (CBPF) válido emitido pela Anvisa para Produtos Estéreis: Pós-Liofilizado, mas, o estabelecimento não se encontra certificado para a produção do IFA biológico Imunoglobulina Anti-timócito de equino. A GGFIS esclareceu ainda que foi identificado Certificado na base base EudraGMDP database da European Medicines Agency - EMA para pós-lioofilizados.

Conforme informado pela GGFIS, a requerente apresentou o Certificado emitido pelo país de origem, de acordo com a documentação apresentada (2460381), sendo o produto fabricado pelo laboratório Bharat Serums and Vaccines Limited, Plot No. K-27, Anand Nagar, Additional MIDC, Ambernath East, Thane, 421501, Índia.

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

excepcional nos termos da Resolução RDC nº 488, de 2021:

(...) a RDC nº 488, de 2021, que dispõe sobre a importação de produtos sujeitos a vigilância sanitária por unidade de saúde, para seu uso exclusivo e que estabelece que para a importação de produtos sujeitos a vigilância sanitária deve ser apresentado comprovante da regularização do produto na Anvisa ou, no caso de produto não regularizado, autorização da Diretoria Colegiada ou da Diretoria relatora, conforme o caso, para a importação em caráter excepcional.

CAPÍTULO II

DA INSTRUÇÃO PROCESSUAL

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

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

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

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

de saúde, exclusivamente.

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

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

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

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

Neste sentido, verifica-se que a requerente apresentou todos os documentos, conforme exigido no artigo 4º, da RDC nº 488, de 2021. Importante destacar que o requerente declarou que assumirá todas as responsabilidades pelo uso do produto e que tem ciência que, como o produto objeto da importação não é regularizado na Anvisa, a unidade de saúde fica responsável por avaliar o benefício-risco da utilização do

medicamento em seus pacientes, incluindo o monitoramento de quaisquer eventos adversos ou queixas técnicas e as outras responsabilidades dispostas no art. 6º da RDC nº 488, de 2021.

Assim, considerando que: i) a importação é para tratamento de paciente específico com diagnóstico de Aplasia de Medula Óssea Grave; ii) foi apresentada justificativa técnica sobre a importância clínica do medicamento no contexto do tratamento da Aplasia da Medula Óssea; iii) foi caracterizada a situação de indisponibilidade do produto no mercado nacional; iv) que a requerente declara assumir todas as responsabilidades pelo uso do produto junto a unidade de saúde vinculada; v) que foram apresentados os documentos preconizados no art. 4º da RDC nº 488/2021; e, vi) na importação em caráter excepcional de produto sem registro, é de responsabilidade do importador garantir a eficácia, segurança e qualidade do produto, inclusive o monitoramento do seu uso; **entende-se que os critérios da RDC nº 488, de 2021 foram atendidos para o pleito ora em deliberação.**

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

Ressalta-se, por fim, que caso haja a concessão da autorização para importação em caráter excepcional, o importador deverá anexá-la ao dossiê da LI no Sistema Visão Integrada e módulo Anexação Eletrônica de Documentos (Vicomex), 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 RDC nº 488, de 2021, no que couber. A LI deve ser registrada no Siscomex e também deve ser apresentada formalmente, a petição para a fiscalização sanitária para importação por meio do Peticionamento Eletrônico para Importação - PEI, conforme instruções dispostas na Cartilha do Peticionamento Eletrônico de Importação, disponível em <https://www.gov.br/anvisa/pt-br/centraisdeconteudo/publicacoes/portos-aeroportos-e-fronteiras/cartilha-pei-usuario-externo-versao-4.3/view>.

3. **Voto**

Ante o exposto, **VOTO FAVORAVELMENTE** à concessão da excepcionalidade para a importação, pela Secretaria de Estado da Saúde de São Paulo, de 44 caixas com 1 frasco-ampola de Imunoglobulina Anti-timocito de equino 250 mg/5ml (Thymogan), não regularizado na Agência, e fabricado pela empresa Bharat Serum & Vaccine Pvt Limited, situada no endereço Plot no - K-27 Anand Nagar, 27, M.I.D.C, Ambermath East, Maharashtra, India, relacionada à LI 23/1810810-4, de 21/06/2023, ou outra que vier a lhe substituir, nas mesmas condições deste voto.

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



Documento assinado eletronicamente por **Daniel Meirelles Fernandes Pereira, Diretor**, em 27/07/2023, às 12:02, 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 **2501158** e o código CRC **53B7F4FA**.

Referência: Processo nº
25351.921739/2023-01

SEI nº 2501158