

## **VOTO Nº 140/2023/SEI/DIRE5/ANVISA**

Processo nº 25351.925586/2023-62

Expediente nº 0838893/23-6

A n a l i s a solicitação para importação, em caráter excepcional, de 06 (seis) frascos de Erwinia (L Asparaginase) 10000 U.I da empresa PSP Specialty Pharma USA, LLC, para uso próprio da Santa Casa, não se destinando à revenda ou comércio, referente à LI nº 23/2131459-3, de 20/07/2023.

**Requerente:** Santa Casa de Misericórdia da Bahia

**Enquadramento legal:** RDC n. 488, de 7 de abril de 2021

Considerando que: a) foi apresentada justificativa técnica aceitável sobre a importância clínica do medicamento no contexto do tratamento da Leucemia Linfóide Aguda (LLA) que apresentaram reações adversas à Pegaspargase; b) não há outro medicamento à base de L Asparaginase disponível no mercado nacional; c) a legislação prevê a possibilidade de importação por unidade hospitalar; d) consta nos autos do processo Certificado de regularidade do produto no país de origem; e e) o número de

unidades a ser importado (seis frascos) será para uso exclusivo do hospital importador; entende-se que foram cumpridos os requisitos da RDC 488, de 7 de abril de 2021, para importação excepcional requerida pela Santa Casa de Misericórdia da Bahia, para seu uso próprio, não se destinando à revenda ou comércio.

**Posição do relator:**  
FAVORÁVEL

**Área responsável:** Gerencia Geral de Portos, Aeroportos, Fronteiras e Recintos Alfandegadosa (GGPAF)

**Relator: Daniel Meirelles Fernandes Pereira**

## 1. RELATÓRIO

Trata-se de pleito da Santa Casa de Misericórdia da Bahia, CNPJ 15.153.745/0002-49, estabelecida à Conselheiro Almeida Couto, 500 bairro Nazare - Salvador/BA, recebido em 02/08/2023, que solicita autorização, em caráter excepcional, para importação de 06 (seis) frascos de Erwinia (L Asparaginase) 10000 U.I da empresa PSP Specialty Pharma USA, LLC, localizada no endereço Brickell Avenue, 777 - Miami/EUA, fabricado pela empresa Guangzhou Baiyunshan Mingxing Pharmaceutical CO. LTD., localizada no endereço Jiantashan Road, 1, Huangpu District, Guangzhou, Guangdong Province, China Republica Popular, para uso próprio da Santa Casa, não se destinando à revenda ou comércio, referente à LI nº 23/2131459-3, de 20/07/2023.

A requerente aportou aos autos os seguintes documentos:

- I - Ofício de solicitação 2511151;
- II - Procuração 2511152;
- III - Alvará Sanitário e Declaração de protocolo para Renovação de Licença, 2511153;
- IV - Licença de importação 2511155;

- V - Documento Proforma Invoice 2511156;
- VI - Certificado de Análise do Produto 2511158;
- VII - Certificado de Registro do Produto no País de Origem 2511158;
- VIII - Certificado de Boas Práticas de Fabricação 2511158;
- IX - Justificativa (Relatório Médico) 2511160;
- X - Carta da unidade de saúde 2511161;
- XII - Procuração 2511162;
- XIV - Parecer Técnico 2511164
- XV - Relatório Técnico Científico 2511165;
- XVI - Bula (Ficha Técnica) 2511166; e
- XVII - Data Sheet 2511168.

Em 08/08/2023 foi enviada correspondência eletrônica de exigência ao requerente para apresentação de novo comprovante de registro do produto no país de origem, emitido pela autoridade sanitária local, contendo a informação acerca da data de validade do registro, considerando que o documento apresentado está com data de validade do registro expirada em 25 de fevereiro de 2023 2519340.

No mesmo dia foi aportado aos autos novo comprovante de registro do produto no país de origem, emitido pela autoridade sanitária local, contendo a informação acerca da data de validade do registro até 19 de janeiro de 2025 2520017.

É o Relatório, passo a análise.

### **3. ANÁLISE**

A Requerente aportou ao processo Parecer Técnico o qual indica o uso da Erwinase (asparaginase erwinia chrysanthemi) como uma alternativa terapêutica para pacientes com Leucemia Linfóide Aguda (LLA) que apresentaram reações adversas à Pegaspargase. De acordo com a requerente a LLA é um tipo de câncer do sangue que afeta as células brancas do sangue, conhecidas como linfócitos. A terapia com asparaginase é um componente importante do tratamento da LLA, pois reduz os níveis de asparagina, um aminoácido essencial para o crescimento e sobrevivência das células cancerígenas. Conforme

informado pela requerente:

A asparaginase tem sido uma das terapias de escolha no tratamento da leucemia linfoblástica aguda (LLA). Existem duas preparações principais disponíveis e aprovadas pela FDA: uma derivada de *Escherichia coli* (*E. coli*) e a outra de *Erwinia chrysanthemi*. A Pegaspargase é uma forma de asparaginase derivada da bactéria *Escherichia coli*. Embora seja um medicamento eficaz, algumas pessoas podem desenvolver reações alérgicas ou intolerância ao seu uso. Essas reações podem variar de sintomas leves, como febre e erupções cutâneas, a reações mais graves, como anafilaxia. A asparaginase de *Erwinia* é distinta e tem uma meia-vida mais curta do que a asparaginase de *E. coli* e tem sido utilizada em casos de hipersensibilidade às asparaginases derivadas de *E. coli*. Por ser uma grande proteína derivada de bactérias, a exposição à asparaginase tem a capacidade de induzir uma resposta imune. A hipersensibilidade é a toxicidade mais comum observada com essas drogas e foi relatada em até 60% dos pacientes tratados com esquemas intensivos de asparaginase nativa de *E. coli*. Embora a PEG asparaginase seja cada vez mais usada na terapia de primeira linha para LLA, ainda ocorre hipersensibilidade com esta preparação, e pode ser necessária uma mudança para uma preparação não reativa cruzada, por risco na inativação da asparaginase e afetar o resultado do tratamento.

O regime aprovado de Erwinaze® intramuscular foi associado à atividade sustentada e clinicamente significativa da asparaginase em pacientes com LLA que tiveram que descontinuar o tratamento com pegaspargase devido à hipersensibilidade. Um estudo revelou que a mudança para Erwinaze® manteve a sobrevivência livre de eventos em pacientes pediátricos com LLA recém-diagnosticados e bem tolerada em outro estudo multicêntrico.

Desse modo, é possível concluir que a *Erwinia* é uma alternativa terapêutica para estes casos de LLA que apresentaram reação de hipersensibilidade à pegaspargase.

Além disso, a requerente aportou aos autos Relatório Médico, com relato de paciente que recebeu diagnóstico de LLA de alto risco de recaída no dia 14/11/2022. De acordo com o Relatório Médico, em 22/03/23 a paciente apresentou reação alérgica grave ao quimioterápico pegasparginase caracterizada por edema de face, orelhas, falta de ar e urticária, com risco de morte, sendo necessário uso de antihistamínico, corticoide, adrenalina e internação. Ainda repetiu reação 6 horas após sendo novamente necessário repetir medicações para controle da reação. De acordo com o Relatório Médico:

(...) A INDICAÇÃO DE ERWINIA-ASPARAGINASE É JUSTO PARA QUEM TEM REAÇÃO ALÉRGICA ÀS FORMAS DE ASPARAGINASE DERIVADAS DA ESCHERICHIA COLI. PORTANTO, TRATA-SE DA MEDICAÇÃO DE ESCOLHA PARA ESTE TIPO DE REAÇÃO.

COMO SE TRATA DE MEDICAÇÃO IMPRESCINDÍVEL NO TRATAMENTO DA LEUCEMIA LINFOIDE AGUDA B, A MEDICAÇÃO ALTERNATIVA É A ERWINASE, JUSTAMENTE INDICADO PARA CASOS EM QUE O PACIENTE APRESENTA REAÇÃO À PEGASPARAGINASE. SENDO ASSIM, É NECESSÁRIO LIBERAÇÃO DA MEDICAÇÃO CONFORME DESCRITO ABAIXO:

P: 13,4 kg

est: 100 cm

SC: 0,60m<sup>2</sup>

1. ERWINIA L-ASPARAGINASE: 16600UI/M<sup>2</sup>/DOSE = 10.000UI TOTAL DE 20 DOSES, SENDO 4 DOSES NA MANUTENÇÃO PRIMARIA, 6 DOSES NA REINDUÇÃO 1, 6 DOSES NA MANUTENÇÃO A E 4 DOSES NA REINDUÇÃO 2 (distribuídos em torno de 6 meses).

DEVERÁ INICIAR USO DA MEDICAÇÃO O MAIS BREVE POSSIVEL, SOB RISCO DE RECIDIVA DA DOENÇA ONCOLÓGICA.

Para adequada instrução processual a Gerência-Geral de Produtos Biológicos (GGBIO) foi consultada e se manifestou por meio da Nota técnica nº 100/2023/SEI/GGBIO/DIRE2/ANVISA 2516380, informando que não foram encontrados produto biológico com registro válido para o princípio ativo L Asparaginase.

Também foi consultada a Gerencia Geral de Inspeção e Fiscalização Sanitária (GGFIS) que, por meio da Nota Técnica nº **296/2023/SEI/GIMED/GGFIS/DIRE4/ANVISA**, informou que o não foi identificada comercialização no Brasil de medicamentos como princípio ativo L Asparaginase. Com relação ao Certificado de Boas Práticas de Fabricação, a GGFIS informou que o fabricante não possui CBPF válido aprovado pela Anvisa. No entanto, apresentou Certificação do país de origem 2511159. A GGFIS informou ainda que 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.

Por sua vez a Gerencia Geral de Portos, Aeroportos, Fronteiras e Recintos Alfandegadosa (GGPAF) se manifestou, 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).

Assim, considerando que: a) foi apresentada justificativa técnica aceitável sobre a importância clínica do medicamento no contexto do tratamento da Leucemia Linfóide Aguda (LLA) que apresentaram reações adversas à Pegaspargase; b) não há outro medicamento à base de L Asparaginase disponível no mercado nacional; c) a legislação prevê a possibilidade de importação por unidade hospitalar; d) consta nos autos do processo Certificado de regularidade do produto no país de origem; e e) o número de unidades a ser importado (seis frascos) será para uso exclusivo do hospital importador; entende-se que foram cumpridos os requisitos da RDC 488, de 7 de abril de 2021, para importação excepcional requerida pela Santa Casa de Misericórdia da Bahia, para seu uso próprio, não se destinando à revenda ou comércio.

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 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 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.

## 5. **VOTO**

Ante o exposto, com base na RDC 488, de 7 de abril de 2021, **VOTO FAVORAVELMENTE** à concessão da excepcionalidade para a importação pela Santa Casa de Misericórdia da Bahia, CNPJ 15.153.745/0002-49, de 06 (seis) frascos de Erwinia (L Asparaginase) 10000 U.I da empresa PSP Specialty Pharma USA, LLC (localizada no endereço Brickell Avenue, 777 - Miami/EUA), fabricado pela empresa Guangzhou Baiyunshan Mingxing Pharmaceutical CO. LTD. (localizada no endereço Jiantashan Road, 1, Huangpu District, Guangzhou, Guangdong Province, China Republica Popular), para uso próprio da Santa Casa, não se destinando à revenda ou comércio, referente à LI nº 23/2131459-3, de 20/07/2023, ou outra que vier a substituí-la, nos termos deste voto.

Encaminho a decisão final à soberania da Diretoria Colegiada da Anvisa, por meio do **Circuito Deliberativo**.



Documento assinado eletronicamente por **Daniel Meirelles Fernandes Pereira, Diretor**, em 16/08/2023, às 17:18, 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](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 **2521461** e o código CRC **4A4F5BED**.

**Referência:** Processo nº  
25351.925586/2023-62

SEI nº 2521461