

VOTO Nº 010/2024/SEI/DIRES/ANVISA

Processo nº 25351.941359/2023-84

Expediente nº 0068680/24-4

Análise solicitação para autorização, em caráter excepcional, da importação, de 43 (quarenta e três) caixas com 05 (cinco) ampolas cada caixa, do produto DITRIPENTAT-HEYL (calcium diethylenetriamine pentacetate Ca-DTPA), na concentração 20%, 200mg/ml da empresa Heyl Chem.-pharm. Fabrik GmbH & Co. KG, localizada em Kurfürstendamm 178-179, 10707 Berlim Alemanha e fabricada por Streuli Pharma AG, Bahnhofstrasse 7, 8730, Uznach - Switzerland, relacionada a L.I. nº 23/3540697-5, de 06 de dezembro de 2023, não se destinando à revenda ou comércio, nos termos da RDC nº 488, de 7 de abril de 2021.

Requerente: Fundação Eletronuclear de Assistência Médica.

Considerando que: i) foi apresentada justificativa técnica sobre a importância clínica do medicamento; ii) foi caracterizada a situação de indisponibilidade do produto no mercado nacional; iii) que a requerente declara assumir todas as responsabilidades pelo uso do produto junto a unidade de saúde vinculada; iv) 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.

Posição: Favorável

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

Relator: Danitza Passamai Rojas Buvnich

1. Relatório

Trata-se de análise do pleito da Fundação Eletronuclear de Assistência Médica, inscrita no CNPJ nº 02.993.385/0001-60, estabelecida à Rua 8 s/n Praia Brava Angra dos Reis-RJ, 43 (quarenta e três) caixas com 05 (cinco) ampolas cada caixa, do produto DITRIPENTAT-HEYL (calcium diethylenetriamine pentacetate Ca-DTPA), na concentração 20%, 200mg/ml da empresa Heyl Chem.-pharm. Fabrik GmbH & Co. KG, localizada em Kurfürstendamm 178-179, 10707 Berlim Alemanha, e fabricada por Streuli Pharma AG, Bahnhofstrasse 7, 8730, Uznach - Switzerland, relacionada a LI nº 23/3540697-5, de 06 de dezembro de 2023, para uso próprio, não se destinando à revenda ou comércio.

A requerente informa que trata-se de um antídoto específico, quelante de metais pesados, sem similar nacional, utilizado para o tratamento de contaminações internas por radionuclídeos transurânicos como plutônio e amerício, além de actínídeos, lantanídeos, cobalto, entre outros.

Neste sentido solicita a importação, em caráter excepcional, nos termos da Resolução de Diretoria Colegiada - RDC nº 488, de 7 de abril de 2021, e apresenta os seguintes documentos:

- Ofício FEAM (SEI: 2723489);
- Carta da unidade de saúde (SEI: 2723491);
- Informe sobre registro do medicamento (SEI: 2723492);
- Registro de Medicamento (SEI: 2723493);
- Bula (SEI: 2723494);
- Folheto explicativo de Medicamento (SEI:2723495);
- Relatório Técnico Ca-DTPA (SEI: 2723496);
- Manual Guidance for Industry - FDA (SEI: 2723497);
- Informe FDA (SEI: 2723498);
- Manual National Stockpiles WHO (SEI: 2723499);
- Manual EPR-Contamination IAEA (SEI: 2723499);
- Manual Medical Management (SEI: 2723501);
- Manual FEAM (SEI: 2723502);
- Manual REAC/TS (SEI: 2723503);
- Manual TMT (SEI: 2723504).

Foi anexado ao processo, por esta Quinta Diretoria, o documento 2743676, contendo o Extrato de LI/Anuência do SISCOMEX nº 23/3540697-5, protocolado pela Fundação Eletronuclear de Assistência Médica em 06 de dezembro de 2023.

A DIRE5 elaborou o ofício 431/2023/SEI/DIRE5/ANVISA (2732430) para que a Fundação Eletronuclear de Assistência Médica esclarecesse a divergência a respeito da fabricação do produto, uma vez que o documento Registro de medicamento 2723493, consta como

fabricante do produto Ditripentate-Heyl (DTPA) a empresa EVER Pharma Jena GmbH, localizada em Otto-Schott-Str. 15, 07745 Jena, Germany. Contudo, de acordo com a bula apresentada 2723494, o produto é fabricado pelo laboratório Streuli Pharma AG, Bahnhofstrasse 7, 8730, Uznach - Switzerland.

Este é o relatório, passa-se à análise.

3. Análise

A fim de subsidiar a avaliação do pleito em tela, a Gerencia Geral Medicamentos (GGMED), 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.

Inicialmente, a GGMED manifestou-se por meio do DESPACHO Nº 1447/2023/SEI/GGMED/DIRE2/ANVISA (2723701), que informou que após buscas ao sistema de base de dados da Anvisa, foi verificado que o produto Ditripentat-Heyl (DTPA), na concentração de 20% - 200mg/ml, NÃO possui registro VÁLIDO na Anvisa. Também não foram encontrados registros válidos de outros medicamentos contendo o princípio ativo Ajmalina.

Por fim, a área conclui que a documentação apresentada neste processo não 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.

Em consulta realizada à GGFIS, foi informado, por meio da Nota Técnica nº 468/2023/SEI/GIMED/GGFIS/DIRE4/ANVISA (2743288) que não foi identificada comercialização no Brasil de medicamentos com o princípio ativo pentetato de cálcio trissódico, e que de acordo com a bula apresentada, o produto é fabricado pelo laboratório Streuli Pharma AG, Bahnhofstrasse 7, 8730, Uznach - Switzerland. Com relação ao Certificado de Boas Práticas de Fabricação - CBPF, informamos que o referido laboratório não possui CBPF válido aprovado pela Anvisa.

Por fim, foi informado pela GGFIS, que em consulta realizada na base EudraGMPD database da European Medicines Agency - EMA, foi localizado o seguinte certificado:

rtificate Number	EudraGMPD Document Reference	Number	Document Type	MIA Number	OMS Organisation Identifier	OMS Location Identifier	Site Name	Address 1	City	Country	Site NCA Reference	Inspection End Date	Issue Date	Last Updated Date
GMPEHV-CH-1004735	163799	GMPC		MIAE-CH-511975-102708914	ORG-100034139	LOC-100053991	Streuli Pharma AG 7	Bahnhofstrasse	Uznach	Switzerland	1001670	2021-05-07	2023-08-17	2023-09-15

Considerando a divergência encontrada na documentação encaminhada referente ao fabricante do produto Ditripentat-Heyl (DTPA), na concentração de 20% - 200mg/ml, foi elaborado um Ofício 431/2023/SEI/DIRE5/ANVISA (2732430) para que a Fundação Eletronuclear de Assistência Médica esclarecesse a divergência já que o documento Registro de medicamento 2723493, consta como fabricante do produto Ditripentate-Heyl (DTPA) a empresa EVER Pharma Jena GmbH, localizada em Otto-Schott-Str. 15, 07745 Jena, Germany. Contudo, de acordo com a bula apresentada 2723494, o produto é fabricado pelo laboratório Streuli Pharma AG, Bahnhofstrasse 7, 8730, Uznach - Switzerland.

A Fundação Eletronuclear esclareceu por meio da documentação juntado ao processo, em 03 de janeiro de 2024 que:

* O laboratório Heyl Chem.-pharm. Fabrik GmbH & Co. KG, com endereço em Kurfürstendamm 178-179, 10707 Berim, Alemanha é o detentor da autorização de comercialização do medicamento na Alemanha — (Marketing Authorization Holder);
 - O laboratório Streuli Pharma AG, com endereço em Bahnhofstrasse 7, 6730, Uznach — Switzerland, que é o fabricante do produto — (Manufacturer);
 - A empresa IL-CSM Clinical Supplies Management GmbH com endereço em Marie-Curie-Str. 8, 79539, Lörrach, Alemanha que é a responsável pelo lançamento final do produto — Final release*.

Por fim, após nova consulta ao processo a GIMED ratificou a NOTA TÉCNICA Nº 468/2023/SEI/GIMED/GGFIS/DIRE4/ANVISA 2743288 confirmando que o fabricante do medicamento de fato é o Streuli Pharma AG, Bahnhofstrasse 7, 8730, Uznach - Switzerland.

Por sua vez, a GGPAF apresentou sua manifestação por meio da Nota Técnica nº 51/2023/SEI/GGPAF/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 (OSCIPIs), 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 Redntos 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.

Necessário registrar ainda que foi informado pela Fundação Eletronuclear de Assistência Médica, que durante a operação de uma usina nuclear, como as existentes na Central Nuclear Almirante Álvaro Alberto (CNAAA) em Angra dos Reis-RJ, ocorre a formação de alguns radionuclídeos que podem ser, em caso de acidentes incorporados por trabalhadores ou membros do público. Nestes casos, dependendo da carga incorporada pode ser necessário o uso de quelantes, para a decorpação/descontaminação interna, visando a redução do risco de efeitos adversos a saúde como câncer. No caso de radionuclídeos como plutônio, amerício, cobalto, dentre outros, o quelante de escolha é o DTPA, sendo utilizado a forma Cálcio-DTPA inicialmente por sua maior eficácia, e posteriormente mantido tratamento com a forma Zinco-DTPA por ter menos efeitos colaterais.

Assim, considerando que: i) foi apresentada justificativa técnica sobre a importância clínica do medicamento; ii) foi caracterizada a situação de indisponibilidade do produto no mercado nacional; iii) que a requerente declara assumir todas as responsabilidades pelo uso do produto junto a unidade de saúde vinculada; iv) 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.

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, ainda que, 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>.

Destaco, por fim, 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, **VOTO FAVORAVELMENTE** à autorização, em caráter excepcional, do pleito da Fundação Eletronuclear de Assistência Médica, inscrita no CNPJ nº 02.993.385/0001-60, para importação de 43 (quarenta e três) caixas com 05 (cinco) ampolas cada caixa, do produto DITRIPENTAT-HEYL (calcium diethylenetriamine pentacetate Ca-DTPA), na concentração 20%, 200mg/ml produzido pela empresa **Streuli Pharma AG**, Bahnhofstrasse 7, 8730, Uznach - Switzerland, relacionada a LI nº 23/3540697-5, de 06 de dezembro de 2023, para uso próprio, não se destinando à revenda ou comércio, nos termos da RDC nº 488, de 7 de abril de 2021, ou outra que vier 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 **Danitza Passamai Rojas Buvnich, Diretor(a) Substituto(a)**, em 19/01/2024, às 15:10, 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 **2773531** e o código CRC **6FFB8817**.

Referência: Processo nº
25351.941359/2023-84

SEI nº 2773531