

VOTO Nº 303/2021/SEI/DIRE5/ANVISA

Processo nº 25351.930863/2021-97

Expediente nº **8507411/21-5**

Analisa pleito do Grupo de Apoio ao Adolescente e a Criança com Câncer - GRAACC, recebido em 05/11/2021, de autorização para importar, em caráter excepcional, 180 (cento e oitenta) frascos-ampola do medicamento Intalfa 3 MIU (Interferona humana alfa 2b recombinante), fabricado por Intas Pharmaceuticals LTD. (Plot nº 423/P/A - Sarkhej-Bavla-Highway-Village, District Ahmeddabad, Gujarat, India) com base na RDC nº 488, de 07 de abril de 2021, referente à LI nº 21/3014784-6, de 29/10/2021 (1683442). Embora exista justificativa técnica aceitável sobre a importância clínica do medicamento no contexto do transplante de neoplasma dos sistemas linfático ou hematopoiético e neoplasmas sólidos; haja evidências da indisponibilidade, ainda que temporária, do produto no mercado nacional; a legislação preveja a possibilidade de importação por unidade de saúde; o número de unidades a ser importado (180 frascos) pareça adequado ao uso próprio do Hospital; como o requerente não comprovou o registro do produto no país de origem, o presente pedido não merece prosperar.

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

Relator: **Alex Machado Campos**

1. **Relatório**

Trata-se de pleito do Grupo de Apoio ao Adolescente e a Criança com Câncer - GRAACC, CNPJ: 67.185.694/0001-50 (Rua Pedro de Toledo, nº 572, Vila Clementino, CEP: 04023-062, São Paulo/SP), recebido em 05/11/2021, de autorização para importar, em caráter excepcional, 180 (cento e oitenta) frascos-ampola do medicamento Intalfa 3 MIU (Interferona humana alfa 2b recombinante) fabricado por Intas Pharmaceuticals LTD. (**Plot nº 423/P/A - Sarkhej-Bavla-Highway-Village, District Ahmeddabad, Gujarat, India**) com base na RDC nº 488, de 07 de abril de 2021, referente à LI nº 21/3014784-6, de 29/10/2021 (1683442).

Segundo a unidade de saúde, o interferon, além de vários efeitos, possui o efeito citostático (mais do que citotóxico) e reversível. O efeito imunomodulador do produto inclui ações sobre vários elementos do sistema imune, tais como: estimulação das atividades líticas das células natural killer, linfócitos T citotóxicos e macrófagos sobre as células tumorais infectadas, modificação da produção de anticorpos pelos linfócitos B, regulação da expressão de antígenos MHC na membrana celular e a estimulação da produção do interferon alfa. Informa, ainda, que utiliza o medicamento na Onco-hematologia em: leucemia de células pilosas (tricoleucemia); linfoma não Hodgkin; linfomas cutâneos de células T; mieloma múltiplo; leucemia granulocítica crônica, e também em tratamento de tumor do Sistema Nervoso Central.

De acordo com o requerente, atualmente, o medicamento está em falta temporária e sem previsão de normalização no mercado brasileiro, e o hospital necessita continuar o tratamento dos pacientes com o medicamento e também incluir novos paciente com tal terapia, não havendo no mercado substituto com os mesmos benefícios.

Para tanto, foram apresentados os seguintes documentos:

- I - E-mail GRAACC (1660360);
- II - Pedido de Excepcionalidade para Importação (1660364);
- III - Petição (1660365);
- IV - Proforma (1660366);
- V - Carta da Unidade de Saúde (1660368);
- VI - Carta da Unidade de Saúde - Anexo IV da RDC nº 488/2021 (1683444);
- VII - Relatório Técnico (1660370);
- VIII - Certificado de análise - COA (1660371);
- IX - Certificado de Boas Práticas emitido pela autoridade indiana (1660372 e 1683445);
- X - Bula (1660373);
- XI - Embalagem (1660374 e 1660375);
- XII - Licença de Funcionamento (1660377);
- XIII - Pedido de Renovação de Licença de Funcionamento (1660376);
- XIV - Procuração (1660378);
- XV - Declaração de esclarecimento (1721791);
- XVI - Declaração GNH India Pharmaceutical Limited (1721797);
- XVII - Extrato da Licença de Importação LI nº 21/3014784-6, de 29/10/2021 (1683442).

Em 16/11/2021, foi enviada correspondência eletrônica para o requerente (1672227) em que foram requeridos os seguintes documentos para prosseguimento da análise com base na RDC nº 488/2021: i) carta da unidade de saúde contendo a quantidade do produto a ser importado com justificativa sobre a indisponibilidade de produto equivalente no mercado nacional, conforme modelo no anexo IV; ii) **comprovante de registro do produto no país de origem ou no país em que seja comercializado, ou documento equivalente, nos idiomas português, inglês ou espanhol.**

Em 24/11/2021, foi recebido e-mail (1683441) encaminhando: i) Extrato da Licença de Importação LI nº 21/3014784-6, de 29/10/2021 (1683442); ii) Carta da Unidade de Saúde - Anexo IV da RDC nº 488/2021 (1683444); iii) Certificado de Boas Práticas emitido pela autoridade indiana de 07/05/2018 (1683445), o qual já constava no processo (1660372).

Em 01/12/2021, foi reiterada a exigência (1692761) quanto à necessidade de apresentação de comprovante de registro do produto no país de origem ou no país em que seja comercializado.

Em 14/12/2021, foi recebido e-mail (1709896) encaminhando:

i) Declaração de esclarecimento (1721791) em que o importador informa que *após diversos e-mails encaminhados ao exportador/fabricante, ele insiste em informar que o certificado de boas práticas, além de comprovar a realização da inspeção na planta informa também que o número de licença geral/registo de medicamento, que o fabricante Intas possui, ou seja, não existe um documento em específico com o número de registo e sim, um documento que mostra um registo geral: G/28. Que esse número autoriza a produzir certos tipos de drogas.* Adicionalmente informa que o site do fabricante mostra a comercialização do medicamento no país Índia.

ii) Declaração GNH India Pharmaceutical Limited (1721797), doravante exportador, em que informa que na Índia os medicamentos não têm um número de registro individual, **que a planta fabril tem um número de registro** que a autoriza a produzir certos tipos de drogas, que a produção do interferon está autorizada sob a licença G/28D/BIO/01, conforme Certificado de BPF (1709886).

ii) Novamente o Certificado de Boas Práticas do fabricante (1709886) no qual consta que, com base em inspeção realizada de 23-24/02/2018 e em 30/04/2018 foi constatado que o site fabril Intas Pharmaceuticals LTD. (**Plot nº 496/1/A & B Sarkhej-Bavla-Highway-Village, District Ahmedabad, Gujarat, India**) atende às Boas Práticas de Fabricação **e que está autorizado a fabricar, sob número de licença G/28E/1: hemoderivados como solução de albumina humana, imunoglobulina humana, fator IX de coagulação e fator VIII antihemofílico.**

Em 20/12/2021, foi reiterada pela terceira vez a exigência (17172014) de comprovação de registro do produto no país de origem conforme transcrito a seguir:

Em atenção a correspondência eletrônica enviada em 14/12/2021 referente a exigência feita no âmbito do processo SEI nº 25351.25351.930863/2021-97, que se refere a pleito de importação excepcional de interferon alfa 2b não regularizado no país, nos termos da RDC 488/2021, verifica-se a necessidade de apresentação do seguinte documento para prosseguimento da análise:

III - comprovante de registro do produto no país de origem ou no país em que seja comercializado, ou documento equivalente, nos idiomas português, inglês ou espanhol;

Em que pese o esclarecimento da empresa fabricante e da requerente, o nome do medicamento que se pretende importar não figura em nenhum documento emitido pela autoridade sanitária indiana, nem consta lista dos medicamentos aprovados no âmbito do Certificado de Boas Práticas de fabricação. Ressalta-se que a existência do produto no portfólio da empresa fabricante não comprova o registro do produto no país de origem ou em outro em que é comercializado.

Caso não seja apresentado documento que comprove o registro do produto pela autoridade sanitária competente, o presente pleito não irá prosperar.

Desse modo, reiteramos a exigência acima.

Em 20/12/2021, o importador respondeu à exigência (1718903) encaminhando: i) Certificado de análise - COA (1660371), o que já constava no processo; ii) o mesmo Certificado de Boas Práticas do fabricante (1721788) já apresentado no pedido inicial e encaminhado nos cumprimentos de exigência anteriores; e iii) novamente, as Declarações do importador e do exportador mencionadas.

Este é o relatório, passo à análise.

2. Análise

Trata-se de solicitação de autorização para importação, em caráter de excepcionalidade, de produto sujeito à vigilância sanitária não regularizado na Anvisa por unidade de saúde, nos termos da RDC nº 81, de 2008, e da RDC nº 488, de 2021.

Inicialmente, esclarece-se que, no Brasil, as importações de bens e produtos sujeitos ao controle sanitário são reguladas pela RDC nº 81, de 5 de novembro de 2008, a qual determina no Capítulo II - Disposições Gerais de Importação, que somente será autorizada a importação de bens e produtos sob vigilância sanitária que atendam às exigências sanitárias de que trata a norma e outros regulamentos técnicos, no tocante à obrigatoriedade, no que couber, de registro, notificação, cadastro, autorização de modelo, isenção de registro, ou qualquer outra forma de controle regulamentada pela Anvisa.

CAPÍTULO II - DISPOSIÇÕES GERAIS DE IMPORTAÇÃO

A importação de bens ou produtos sob vigilância sanitária deverá ser precedida de expressa manifestação favorável da autoridade sanitária, na forma deste Regulamento.

1. Somente será autorizada à importação, entrega ao consumo, exposição à venda ou à saúde humana a qualquer título, de bens e produtos sob vigilância sanitária, que atendam as exigências sanitárias de que trata este Regulamento e legislação sanitária pertinente.

1.1. Os bens e produtos sob vigilância sanitária, destinados ao comércio, à indústria ou consumo direto, deverão ter a importação autorizada desde que estejam regularizados formalmente perante o Sistema Nacional de Vigilância Sanitária no tocante à obrigatoriedade, no que couber, de registro, notificação, cadastro, autorização de modelo, isenção de registro, ou qualquer outra forma de controle regulamentada pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária.

Tal determinação está em consonância com o que determina a Lei nº 6.360, de 23 de setembro de 1976, que dispõe sobre a Vigilância Sanitária a que ficam sujeitos os Medicamentos, as Drogas, os Insumos Farmacêuticos e Correlatos, Cosméticos, Saneantes e Outros Produtos, e dá outras Providências e que estabelece no TÍTULO II - Do Registro, Art. 12, que nenhum dos produtos de que trata essa Lei, inclusive os importados, poderá ser industrializado, exposto à venda ou entregue ao consumo antes de registrado no Ministério da Saúde.

No mesmo sentido, tem-se a Resolução RDC nº 488, de 7 de abril de 2021, que dispõe sobre a importação de produtos sujeitos à vigilância sanitária por unidade de saúde, para seu uso exclusivo e que estabelece que, para a importação de produtos sujeitos à 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. Ressalta-se que o importador em questão pode ser enquadrado como "unidade de saúde", conforme descrição das atividades econômicas dispostas no Cadastro Nacional de Pessoa Jurídica.

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.

O referido regulamento também traz as instruções de como deve ser elaborado o pedido de excepcionalidade pelo requerente, nos termos do Capítulo III - DA IMPORTAÇÃO DE PRODUTOS NÃO REGULARIZADOS NA ANVISA, *in verbis*:

CAPÍTULO III DA IMPORTAÇÃO DE PRODUTOS NÃO REGULARIZADOS NA ANVISA

Art. 4º A importação de produtos não regularizados na Anvisa e indisponíveis no mercado nacional, destinados a uso clínico, deve ser submetida à apreciação e autorização pela Diretoria Colegiada da Anvisa em caráter de excepcionalidade com o envio dos seguintes documentos:

I - Licença de Importação (LI);

II - carta da unidade de saúde contendo a quantidade do produto a ser importado com justificativa sobre a indisponibilidade de produto equivalente no mercado nacional, conforme modelo no anexo IV;

III - comprovante de registro do produto no país de origem ou no país em que seja comercializado, ou documento equivalente, nos idiomas português, inglês ou espanhol;

IV - bula/ instrução de uso do produto;

V - relatório técnico científico contendo justificativa da necessidade da importação, incluindo discussão sobre a necessidade médica não atendida com os produtos registrados e disponibilizados no mercado nacional; e

VI - no caso de importação por operadora de plano de saúde, deve ser comprovado o vínculo da operadora com a unidade de saúde que utilizará o produto.

§1º A importação de que trata o caput se aplica no caso de indisponibilidade do produto regularizado no mercado nacional, caracterizada pela incapacidade, temporária ou definitiva, de atendimento à demanda nacional por detentores de registro devidamente regularizados no país.

§2º No caso de medicamentos, a indisponibilidade prevista no §1º deste artigo deve ser referente a produto com o mesmo princípio ativo, concentração e forma farmacêutica regularizado no mercado nacional.

§3º Nos casos em que as solicitações de autorização de importação em caráter excepcional tenham objeto idêntico, isto é, o mesmo produto de um mesmo fabricante que já tenha sido autorizado pela Diretoria Colegiada da Anvisa, a Diretoria relatora da análise do pedido poderá monocraticamente conceder a autorização com base em decisão anterior.

§4º Para a autorização prevista no §3º, deve ser mantida a condição de indisponibilidade no mercado nacional e da situação do registro do produto no país de origem ou de sua

comercialização.

§5º A importação de produto autorizada em caráter excepcional, concedida pela Diretoria Colegiada ou pela Diretoria relatora, fica condicionada à verificação, pela autoridade sanitária de portos, aeroportos e fronteiras, da regularização do importador e atendimento aos demais requisitos que constam no art. 3º.

§6º Caso o requisito da indisponibilidade no mercado nacional ou da justificativa da necessidade médica não atendida não fique comprovado, a solicitação de importação em caráter excepcional poderá ser encerrada antes da apreciação pela Diretoria Colegiada.

Art. 5º O processo de importação de medicamentos não regularizados na Anvisa, autorizados em caráter excepcional nos termos da Instrução Normativa - IN nº 1, de 28 de fevereiro de 2014, ou suas atualizações, deve ser instruído com o comprovante de registro do produto no país de origem ou no país em que seja comercializado, ou documento equivalente nos idiomas português, inglês ou espanhol.

Art. 6º Para os produtos não regularizados na Anvisa cabe à unidade de saúde destinatária da importação:

- I - responsabilizar-se pela qualidade, eficácia e segurança do produto a ser importado;
- II - verificar os prazos de validade e estabelecer mecanismos para garantir as condições necessárias para a manutenção da qualidade dos produtos importados;
- III - assegurar que os profissionais de saúde e pacientes tenham informações claras e precisas sobre uso e cuidados de conservação dos produtos importados e sobre a notificação de queixas técnicas e eventos adversos a eles relacionados; e
- IV - responsabilizar-se pela inutilização dos produtos importados nos termos desta Resolução, quando determinado pela Anvisa.

No que se refere à condição de indisponibilidade no mercado, a GIMED informou (1664453) que, em consulta ao sistema Datavisa, verificou-se que, por meio do expediente 3517415/19-3 (20/12/2019), a empresa Aché Laboratórios Farmacêuticos S.A - CNPJ: 60.659.463/0029-92 comunicou a descontinuação temporária de fabricação das concentrações de 10.000.000 UI, 3.000.000 UI e 5.000.000 UI, do medicamento biológico alfainterferona 2B recombinante devido a razões mercadológicas avaliadas pela empresa, ou seja, motivação comercial.

Além disso, os dados de venda constantes da planilha da SCMED (1665942) demonstram que as quantidades comercializadas nos últimos anos de alfainterferona 2b e alfapeginterferona 2b pesquisados são decrescentes e a maioria das apresentações não foi comercializada nos últimos 3 anos.

Corroborando com tal achado, a GG MED informou (1673658) que foi realizada uma pesquisa no Datavisa para a substância ativa (Interferon alfa 2b) em que confirma os registros cancelados dos demais produtos e afirma que não há no país opção terapêutica semelhante a que se pretende importar.

Por outro lado, a GG MED também pesquisou produtos à base de interferon alfa 2a, cujo uso é previsto no Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para Hepatite C e Coinfeccções (disponível em <http://www.aids.gov.br/pt-br/pub/2017/protocolo-clinico-e-diretrizes-terapeuticas-para-hepatite-c-e-coinfeccoes>) e o resultado apontou um produto com registro sanitário válido. Entretanto, essa área informou que o termo "intercambialidade" não se aplica a produtos biológicos e que há diferença estruturais entre o interferon alfa 2a e interferon alfa 2b, embora ambos sejam utilizados no tratamento da hepatite C.

Desse modo, entendo que restou demonstrada a indisponibilidade de trata o §1º do Art. 4º da RDC nº 488/2021 referente ao produto Interferon alfa 2b.

Em relação à instrução processual, não foi apresentado comprovante de registro do produto no país de origem ou no país em que seja comercializado, nem outro documento que comprove a regularização do produto para fins de comercialização no mercado doméstico.

Apesar de terem sido enviadas três correspondências eletrônicas para o requerente, oportunizando a referida demonstração de registro, o importador se limitou a reencaminhar o mesmo Certificado de Boas Práticas do Fabricante constante no pedido inicial (1709886), rechaçado como comprovante de registro do produto desde a primeira exigência, haja vista que a autorização para produzir não se confunde com registro e comercialização do produto no mercado estrangeiro.

Ademais, o interferon não figura como produto autorizado a ser fabricado no âmbito do Certificado de BPF apresentado, segundo o qual, com base em inspeção realizada de 23-24/02/2018 e em 30/04/2018 foi constatado que o site fabril Intas Pharmaceuticals LTD. (Plot nº 496/1/A & B Sarkhej-Bavla-Highway-Village, District Ahmeddabad, Gujarat, India) atende às Boas Práticas de Fabricação e **que está autorizado a fabricar, sob número de licença G/28E/1: hemoderivados como solução de albumina humana, imunoglobulina humana, fator IX de coagulação e fator VIII antihemofílico.**

Ainda, como pode ser verificado, o endereço do fabricante constante no referido Certificado não é o mesmo descrito na LI nº 21/3014784-6, de 29/10/2021 (1683442)., que é **Plot nº 423/P/A - Sarkhej-Bavla-Highway-Village, District Ahmeddabad, Gujarat, India.**

Além disso, o próprio exportador declarou e o solicitante ratificou que o medicamento não têm um número de registro individual, **que a planta fabril tem um número de registro** que a autoriza a produzir certos tipos de drogas, que a produção do interferon está autorizada sob a licença G/28D/BIO/01 conforme Certificado de BPF (1709886). Portanto, tal número corresponde à autorização de fabricação e não ao número de registro. Ressalta-se que o número da licença constante no Certificado é G/28E/1 e não G/28D/BIO/01.

No que se refere à localização do produto no site da empresa fabricante¹ cabe destacar que a identificação do nome Intas no *portfolio* da empresa, por si só, não comprova que o mesmo está registrado na Índia ou outro país, sendo essa uma condição *sine qua non* prevista na RDC nº 488/2021 que deve ser demonstrada de forma inequívoca, ainda mais porque trata-se de medicamento que não será submetido à análise de eficácia e segurança pela Anvisa.

Importa esclarecer que, com base nos pedidos já recebidos por esta relatoria, a autoridade indiana emite número de registro/autorização de comercialização no mercado doméstico para cada produto, ainda que no contexto de uma lista e não de um documento individual.

Assim, embora a) exista justificativa técnica aceitável sobre a importância clínica do medicamento no contexto do transplante de neoplasma dos sistemas linfático ou hematopoiético e neoplasmas sólidos; b) haja evidências da indisponibilidade, ainda que temporária, do produto no mercado nacional; c) a legislação preveja a possibilidade de importação por unidade de saúde; e d) o número de unidades a ser importado (180 frascos) pareça adequado ao uso próprio do Hospital; como o requerente não comprovou o registro do produto no país de origem, o presente pedido não merece prosperar.

3. Voto

Ante o exposto, considerando que o importador não apresentou **comprovante de registro do produto no país de origem ou no país em que seja comercializado, ou documento equivalente, contrariando o inciso III, art. 4º da RDC nº 488/2021;**

Voto **CONTRARIAMENTE** à concessão da excepcionalidade para a importação pela Grupo de Apoio ao Adolescente e a Criança com Câncer - GRAACC, CNPJ: 67.185.694/0001-50 (Rua Pedro de Toledo, nº 572, Vila Clementino, CEP: 04023-062, São Paulo/SP), de 180 (cento e oitenta) frascos-ampola do medicamento Intalfa 3 MIU (Interferona humana alfa 2b recombinante) fabricado por Intas Pharmaceuticals LTD. (Plot nº 423/P/A - Sarkhej-Bavla-Highway-Village, District Ahmeddabad, Gujarat, India) com base na RDC nº 488, de 07 de abril de 2021, referente à LI nº 21/3014784-6, de 29/10/2021 (1683442).

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

1 - <https://www.intaspharma.com/products/>



Documento assinado eletronicamente por **Alex Machado Campos, Diretor**, em 03/01/2022, às 12:36, 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 **1723602** e o código CRC **4259D5F6**.