

VOTO Nº 7/2022/SEI/DIRE3/ANVISA

Processo nº 25351.935666/2021-64
Expediente nº 0216380/22-7

	Analisa a solicitação de autorização, em caráter excepcional, de uso compassivo do produto TricValve para tratamento da paciente S. A. M.C.B; 87a
--	---

Área responsável: GGTPS

Relator: CRISTIANE ROSE JOURDAN GOMES

1. Relatório

Trata-se de solicitação apresentada pela empresa Products and Features, Indústria, Comércio, Pesquisa e Desenvolvimento Ltda, inscrita no CNPJ sob nº 26.602.204/0001-96 acerca da fabricação e utilização, em caráter excepcional e urgente, de dispositivo não registrado na Anvisa, denominado Sistema TricValve, para o tratamento do paciente Sra. S.A.M.C.B, de 87 anos de idade, que possui diagnóstico de hipertensão arterial sistêmica, dislipidemia, fibrilação atrial e insuficiência renal crônica não dialítica grave, como causa de insuficiência cardíaca refratária ao tratamento clínico. Ademais, encontra-se internada com insuficiência cardíaca congestiva refratária ao tratamento medicamentoso.

A solicitação foi avaliada pela Gerência de Tecnologia de Materiais de Uso em Saúde (GEMAT) por meio da NOTA TÉCNICA Nº 7/2021/SEI/GEMAT/GGTPS/DIRE3/ANVISA, considerando os seguintes subsídios apresentados pela solicitante e descritos a seguir:

Conforme declarado na carta apresentada pela empresa, o sistema TricValve é indicado para tratamento de insuficiência da válvula tricúspide em pacientes com insuficiência cardíaca congestiva, refluxo caval e hipertensão na veia cava. A empresa afirma que para pacientes com estágio avançado da doença não existe uma opção de terapia cirúrgica ou mesmo minimamente invasiva para tratamento ou alívio dos sintomas.

Com o intuito de evidenciar o processo de desenvolvimento e validação do dispositivo TricValve sob uma perspectiva regulatória, foram apresentadas informações relacionadas à observância e cumprimento de regulamentos nacionais, como as Resoluções RDC nº 185/2001 e RDC nº 16/2013. Ademais, também foram realizadas considerações quanto ao atendimento de requisitos técnicos estabelecidos pela norma ISO 5840-3:2013, referente a próteses valvares cardíacas implantadas via transcatereter.

Trata-se, portanto, de terapia inovadora fabricada no Brasil que tem como objetivo reduzir a classe funcional (NYHA) de insuficiência cardíaca, com conseqüente redução no impacto clínico causado pela regurgitação tricúspide, bem como repercussão direta sobre a diminuição da congestão e eliminação do refluxo caval. A empresa informa que o desenvolvimento dessa tecnologia garante ao Brasil autonomia tecnológica, capacitação e desenvolvimento industrial do país em tecnologias para tratamento de doenças cardíacas, além de reduzir a vulnerabilidade do acesso à saúde, assegurando o fornecimento desse produto em futura incorporação dessas tecnologias ao Sistema Único de Saúde - SUS.

2. Análise

Conforme manifestação da área técnica conforme a NOTA TÉCNICA Nº 7/2022/SEI/GEMAT/GGTPS/DIRE3/ANVISA (SEI **1740821**) foi realizada consulta à base de dados DATAVISA, foi identificada a solicitação de regularização do produto SISTEMA TRICVALVE, protocolizada pela empresa PRODUCTS AND FEATURES BRASIL INDUSTRIA E COMERCIO, PESQUISA E DESENVOLVIMENTO LTDA, CNPJ 26.602.204/0001-96, referente ao processo de registro nº 25351.215825/2020-20, cujo indeferimento foi publicado em 05/10/2020. Atualmente, o referido processo encontra-se em fase recursal de segunda instância, conforme recurso protocolizado pela empresa em 22/04/2021, com a situação de "Aguardando definição do Relator". Portanto, o Sistema TricValve ainda não possui registro junto à Anvisa.

De acordo com as informações constantes no processo 25351.215825/2020-20, o produto possui a seguinte indicação: "O Sistema TricValve® é um sistema de válvulas biológicas autoexpansíveis que consiste em modelos de Válvula Transcatereter TricValve® para a Veia Cava Superior (SVC) e Veia Cava Inferior (IVC) pré-carregadas individualmente no Sistema de Liberação TricValve®. O Sistema TricValve® é indicado para tratamento de pacientes com refluxo nas veias cavas (superior e inferior) e insuficiência tricúspide

hemodinamicamente relevantes. As biopróteses são implantadas via percutânea nas veias cavas superior e inferior, sem perturbar a válvula tricúspide nativa".

Para o embasamento da solicitação de autorização excepcional para o uso do Sistema TricValve para o tratamento da paciente S.A.M.C. B, de 87 anos, com vistas ao tratamento e alívio da condição clínica séria e debilitante, foi apresentado laudo emitido pelo médico Dr.Vinícius Esteves, CREMESP 121804, com exposição do caso clínico.

O caso clínico foi discutido com a equipe multidisciplinar de cardiologia e foi considerado o risco proibitivo para cirurgia cardíaca com toracotomia mediana e circulação extracorpórea (STS Mortalidade, baseado no STS Risk Score que apurou uma morbimortalidade 17,29%, STS Morbidade 33,8%, EuroScoreII: 19,63%). Dessa forma optou-se pela abordagem percutânea valvar da válvula mitral e da válvula tricúspide com dispositivo TricValve.

Registre-se que a empresa também apresentou um quadro com a situação dos pacientes para os quais já obteve a autorização de uso compassivo do produto pela Anvisa. A empresa esclarece que mantém o controle sobre a rastreabilidade dos produtos implantados e que o acompanhamento dos pacientes inclui apenas a verificação da condição do paciente e se há relatos de eventos adversos. Informa ainda que, por não se tratar de um estudo clínico, os resultados de exames de acompanhamento não são coletados ou analisados pela empresa, e que houve um grande número de desistência dos tratamentos, relacionados em sua maior parte com a dificuldade imediata de internação dos pacientes no estado de pandemia ou com a negativa dos familiares em submeter o paciente a um tratamento considerado experimental no Brasil.

Importante ressaltar que durante a análise deste pleito, o representante da empresa, Sr. Guilherme Agreli, entrou em contato com a Anvisa no dia 13/01/2022, solicitando a priorização de análise deste processo (SEI nº 25351.935666/2021-64), considerando o pedido de urgência do médico que acompanha a paciente S.A.M.C.B., informando que a paciente se encontra internada e estável para a cirurgia de implante de TricValve e, dada as características da doença cardíaca em questão, este o momento ideal de intervenção.

Após recebimento da mensagem eletrônica pela área, houve a necessidade de complementação das informações apresentadas pela empresa conforme Carta nº 9/2022/SEI/GEMAT/GGTPS/DIRE3/ANVISA, na data de 14/01/2022 pela empresa que anexou os seguintes documentos ao processo: i) Documento fluxograma completo produção; ii) Carta Declaração de grupo; iii) Documentos status pacientes; iv) Documento estrutura corporativa.

Ainda conforme carta de Declaração de grupo apresentada, assinada pelo responsável legal e pela Gerente da Qualidade da empresa Products and Features Brasil Ind. Com. Pes. Des. Ltda - Brasil, foram enviadas as seguintes informações:

"Diante da solicitação de informação para avaliação do Processo nº 25351.935666/2021-64, esclarecemos que os produtos Sistema TricValve e TricValve Transcatheter Bicaval Valve System são fabricados pela empresa Products and Features Brasil Ind. Com. Pes. Des. Ltda, que faz parte do grupo Products and Features GmbH, com sede na Áustria e unidades na Alemanha, Portugal e Espanha. O produto TricValve Transcatheter Bicaval Valve System, que possui aprovação CE para comercialização na Europa tem como fabricante legal registrado a unidade alemã da Products and Features GmbH, mas o produto em questão é totalmente fabricado no Brasil, sendo realizada na Europa apenas inspeção após recebimento e avaliação da conformidade documental. Anexado segue um fluxograma completo de produção da unidade Brasileira, demonstrando que produto segue pronto para uso do Brasil. Este mesmo produto, compartilhando todas as características e processos de fabricação é objeto de registro junto a ANVISA, com nome de Sistema TricValve e fabricante legal brasileiro, sendo a mesma unidade que fabrica o produto registrado na Europa".

Portanto, a empresa afirma que o fabricante legal do produto é a empresa Products and Features GmbH - Alemanha, e que o fabricante nacional, Products and Features Brasil Ind. Com. Pes. Des. Ltda, realizada todas as etapas fabris, sendo que na Europa é feita apenas a inspeção após recebimento. Ou seja, infere-se que tanto os produtos fabricados para uso no Brasil (atualmente, somente por meio de autorização excepcional da Anvisa) como aqueles comercializados na Europa são fabricados pela Products and Features Brasil Ind. Com. Pes. Des. Ltda - Brasil, e a empresa declara que é o fabricante legal brasileiro. No entanto, verifica-se que o fabricante legal e responsável pelo produto, em âmbito internacional, é a empresa alemã Products and Features GmbH, motivo pelo qual a declaração mostra-se insuficiente para comprovação requerida.

A declaração da empresa, de que seria o fabricante legal brasileiro, não se aplica para fins regulatórios, uma vez que o produto já é reconhecido e registrado na Europa pela empresa Products and Features GmbH - Alemanha. Ademais, em consulta aos documentos do sistema de qualidade do fabricante Products and Features Brasil Ind. Com. Pes. Des. Ltda - Brasil, é possível constatar que o projeto e desenvolvimento do produto foram de fato realizados na Europa, ou seja, pelo fabricante responsável, e que houve uma transferência de projeto ao fabricante brasileiro. Inclusive, na solicitação de registro do produto, processo 25351.215825/2020-20, a empresa respondeu à exigência emitida pela Anvisa informando que houve a transferência de projeto, mas, na solicitação de registro, declarou-se também como fabricante legal do produto (o que, neste momento, constata-se que foi uma informação equivocada do processo).

Ressalta-se que a área técnica sinaliza que ainda se faz necessária para a correta instrução do processo "Cópia de **declaração original do fabricante legal** do produto na qual deve ser informado de forma clara qual é o fabricante legal do dispositivo e suas unidades fabris (razão social e endereço). A declaração deve contar com fluxograma de fabricação do produto informando qual unidade fabril realiza cada uma das etapas de fabricação. O documento deve ser apresentado **com apostila ou legalização consular**. Caso seja emitido em idioma diferente do inglês, espanhol ou português deve ser apresentada tradução juramentada dele.

Por fim, a área técnica conclui que os dados clínicos até então relacionados ao uso do produto para tratamento de insuficiência tricúspide mostram-se limitados e insuficientes para comprovação dos requisitos mínimos de segurança e eficácia requeridos em âmbito regulatório, conforme evidenciado com o indeferimento da solicitação de registro do produto Sistema TricValve® junto à Anvisa. Todavia, dada a condição clínica do paciente e as opções terapêuticas disponíveis, impõe-se à equipe médica a inteira responsabilidade quanto à conclusão de que o dispositivo TricValve® seria a melhor alternativa terapêutica ao caso em tela.

Dessa forma, considerando a **NOTA TÉCNICA** Nº 7/2021/SEI/GEMAT/GGTPS/DIRE3/ANVISA, acompanho a manifestação da área técnica e acrescento a necessidade de adoção dos procedimentos para rastreabilidade e monitoramento a serem observados pelo serviço responsável pela implantação do Sistema TricValve quanto a:

- a) Fazer constar do prontuário os dados sobre a prótese e sua procedência;
- b) Durante o acompanhamento do paciente, comunicar imediatamente à Anvisa qualquer situação não prevista, decorrente da implantação do produto, por meio do endereço eletrônico: tecnovigilancia@anvisa.gov.br

3. Voto

Diante do acima exposto, considerando a manifestação da Gerência de Tecnologia de Materiais de Uso em Saúde (GEMAT) e, considerando condição clínica séria e debilitante da paciente, **VOTO FAVORAVELMENTE** à autorização, em caráter excepcional e urgente, acerca da fabricação e utilização, de dispositivo não registrado na Anvisa, denominado Sistema TricValve, pela empresa Products and Features, Indústria, Comércio, Pesquisa e Desenvolvimento Ltda., para o tratamento da paciente Sra. S.A.M.C.B., de 87 anos de idade, que apresenta diagnóstico de insuficiência tricúspide grave como causa de insuficiência cardíaca refratária ao tratamento clínico medicamentoso.

Registro que apesar da autorização excepcional devido ao caráter de urgência, a empresa será instada a apresentar, por ofício, a apresentar o documento de comprovação acerca dos fabricantes dos produtos, conforme explicitado acima, para a correta instrução do processo em epígrafe.

Destaco que, a fim de garantir a rastreabilidade e monitoramento do uso do produto, que devem ser observadas as orientações dispostas no item Análise do presente voto.

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



Documento assinado eletronicamente por **Cristiane Rose Jourdan Gomes, Diretor**, em 17/01/2022, às 12:40, 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 **1742500** e o código CRC **4A350FDB**.