

**VOTO Nº 98/2022/SEI/DIRE5/ANVISA**

Processo nº 25351.925653/2021-87

Análise proposta de abertura de processo regulatório e de Resolução da Diretoria Colegiada - RDC que visa prorrogar a vigência da RDC nº 563, de 15 de setembro de 2021, que dispõe, de forma extraordinária e temporária, sobre os requisitos para a importação e uso de imunoglobulina humana, em virtude da emergência de saúde pública internacional relacionada ao SARS-CoV-2.

Tema da Agenda Regulatória: Não é tema da Agenda

Relator: Alex Machado Campos

1. RELATÓRIO

Trata-se da análise de proposta de abertura de processo regulatório, com dispensa de Análise de Impacto Regulatório (AIR) e de Consulta Pública (CP), bem como, com dispensa de realização de Monitoramento e Avaliação de Resultado Regulatório (M&ARR), e de Resolução da Diretoria Colegiada que visa prorrogar por 30 dias a vigência da RDC nº 563, de 15 de setembro de 2021, que dispõe, de forma extraordinária e temporária, sobre os requisitos para a importação e uso de imunoglobulina humana, em virtude da emergência de saúde pública internacional relacionada ao SARS-CoV-2, considerando o término de sua validade em 30/06/2022.

A fundamentação da proposta encontra-se no Formulário de Solicitação de Abertura de Processo Administrativo de Regulação (SEI 1938712) e detalhada no Parecer nº 74/2022/SEI/DIRE5/ANVISA (1938713). Segundo levantamento realizado pela Quinta Diretoria, conforme será relatado neste Voto, permanece a situação que levou à conclusão pelo risco de desabastecimento de medicamentos à base de imunoglobulina humana e que motivou a publicação da RDC nº 563, de 15 de setembro de 2021, considerando as manifestações do Ministério da Saúde, das secretarias estaduais de saúde, dos hospitais, das empresas detentoras de registro e das áreas internas da Anvisa.

A Imunoglobulina Humana é um hemoderivado obtido a partir do tratamento adequado e específico do plasma humano, por meio do qual se obtém um concentrado de anticorpos, principalmente de imunoglobulina G (IgG). A imunoglobulina humana está indicada como terapia de reposição ou imunomodulação para uma série de doenças como: Imunodeficiência Primária; anemia hemolítica autoimune; aplasia pura adquirida crônica da série vermelha; imunossupressão em transplante renal. O referido produto também é utilizado em terapia combinada com antibióticos ou antivirais apropriados para prevenir ou modificar infecções bacterianas e virais graves e, mais recentemente, vem sendo utilizado em tratamento de complicações pós-COVID-19.

É fato notoriamente conhecido que as medidas de isolamento social preconizadas diante do cenário de emergência de saúde pública de importância internacional decorrente do Sars-CoV-2 tiveram impacto negativo na doação de plasma humano, o que ocasionou uma redução na produção e oferta de imunoglobulina humana em diversos países.

Diante desse cenário, com o intuito de monitorar o abastecimento de anestésicos, sedativos, bloqueadores neuromusculares e agentes adjuvantes usados no enfrentamento à Covid-19, incluindo a imunoglobulina, foram publicados editais de chamamento, por meio dos quais os detentores de registro dessas classes de produtos passaram a informar à Anvisa dados relativos à produção, estoque e venda. Adicionalmente, a Gerência de Inspeção e Fiscalização Sanitária de Medicamentos e Insumos Farmacêuticos elaborou Informes com o objetivo de identificar e alertar acerca do abastecimento do mercado nacional com base nas informações de estoque e nas Notificações de Descontinuação de Fabricação/Importação protocolizadas pelas empresas detentoras de registro. Tais informações, somadas aos relatos dos hospitais e gestores públicos, indicaram forte risco de desabastecimento de mercado de medicamentos à base de imunoglobulina.

Assim, constatada a iminente escassez no mercado dos produtos regularizados na Anvisa, foi publicada a Resolução da Diretoria Colegiada nº 563, de 15 de setembro de 2021, que dispõe, de forma extraordinária e temporária, sobre os requisitos para a importação e uso de imunoglobulina humana, em virtude da emergência de saúde pública internacional relacionada ao SARS-CoV-2, com vigência inicial até 31/12/2021 (VOTO Nº 247/2021/SEI/DIRE5/ANVISA - SEI 1597706), com a condição processual pela dispensa de Análise de Impacto Regulatório e de Consulta Pública, por se tratar de processo para enfrentamento de situação de urgência.

Mediante a reavaliação da situação de abastecimento de imunoglobulina humana no mercado nacional e do cenário epidemiológico, a referida Resolução foi prorrogada por duas vezes, nos termos do VOTO Nº 286/2021/SEI/DIRE5/ANVISA (1687410) e do VOTO Nº 41/2022/SEI/DIRE5/ANVISA (1817990), conforme documentos apensados a este processo, **estando vigente até 30 de junho de 2022.**

Destaca-se que as devolutivas do setor e do próprio Ministério da Saúde às diligências feitas por esta Diretoria por ocasião dessas reavaliações apontaram outro motivo para o desabastecimento de imunoglobulina humana no país atrelado a um descompasso entre o preço máximo de venda permitido no Brasil e aquele praticado em outros países, o que inviabilizaria ou desestimularia a importação e venda desse produto no território nacional. Tal questão foi levada ao conhecimento da Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos (CMED) a partir das empresas detentoras de registro, por meio de recurso frente ao preço máximo aprovado pela Secretaria Executiva da Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos - SCMED, e por meio de pleito para reajuste extraordinário de preço desse produto.

Nessa linha, o Ministério da Saúde da Saúde (NOTA TÉCNICA Nº 206/2022-CGCEAF/DAF/SCTIE/MS 1815674) informou que, desde o ano de 2018, vem encontrando dificuldade de obter junto aos fornecedores nacionais quantitativo suficiente para atendimento da demanda apresentada pela Rede SUS e também quanto aos preços de aquisição, pois os ofertantes estavam apresentando preços maiores

que os autorizados pela CMED alegando desequilíbrio desses, situação que esse órgão reconhecia como fática, mas além das suas competências.

Tal questão foi destacada nos votos que proferi em Reunião Pública da Diretoria Colegiada (VOTO Nº 286/2021/SEI/DIRE5/ANVISA - 1687410 e VOTO Nº 41/2022/SEI/DIRE5/ANVISA - 1817990), referentes ao presente tema objeto de deliberação, ao passo em que destaquei que, embora não seja uma situação desejável, a autorização para importação de imunoglobulina sem registro é o recurso do qual esta Agência pode lançar mão para mitigar o risco de desabastecimento de um produto essencial ao país, já que a Anvisa **não possui instrumento legal para impedir que os laboratórios farmacêuticos descontinuem seus produtos, em observância ao direito à livre concorrência e livre iniciativa.**

No entanto, cabe a esta Agência regulamentar o tema de forma a garantir a devida segurança sanitária dos produtos importados, por meio da previsão de critérios de qualidade e estratégias de mitigação do risco, conforme aqueles estabelecidos na RDC nº 563/2021, de forma a possibilitar o acesso à imunoglobulina humana.

Nesse aspecto, a **RDC nº 563/2021 resguarda os requisitos mínimos de qualidade e segurança das imunoglobulinas importadas, ao estabelecer que:** i) pode ser autorizada a importação excepcional e temporária de imunoglobulina humana que não possua registro sanitário no Brasil pelo Ministério da Saúde, secretarias estaduais e municipais de saúde, por unidades de saúde e por pessoas jurídicas de direito privado; ii) o importador deve garantir a procedência, qualidade, segurança e eficácia dos produtos importados; iii) deve ser apresentado comprovante de registro válido em país cuja autoridade regulatória competente seja membro do ICH ou de registro válido emitido pelas seguintes autoridades sanitárias internacionais: *Medicines and Healthcare Products Regulatory Agency (MHRA), do Reino Unido da Grã-Bretanha e Irlanda do Norte; Ministry of Health of the Russian Federation, da Federação da Rússia; Central Drugs Standard Control Organization (CDSCO), da República da Índia; Therapeutic Goods Administration (TGA), da Comunidade da Austrália; e Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), da República Argentina;* iv) deve ser apresentado comprovante de cumprimento de boas práticas de fabricação, ou documento equivalente, do país; v) deve ser apresentada declaração que ateste a adoção das estratégias de monitoramento e cumprimento das diretrizes de farmacovigilância, conforme modelo constante no Anexo I da Resolução; vi) a anuência do processo de importação dependerá da verificação da documentação estabelecida na norma, pela área responsável pela anuência do Licenciamento de Importação; e **vii) os lotes de imunoglobulina humana importados somente poderão ser destinados ao uso após liberação pelo Instituto Nacional de Controle de Qualidade em Saúde (INCQS), nos termos da RDC nº 58, de 2010.**

Na presente reunião, diante da iminência do término da vigência da RDC nº 563/2021 em 30/06/2022, trago à baila "diagnóstico" atualizado realizado pela Quinta Diretoria quanto à necessidade de nova prorrogação da norma com base nas manifestações recebidas do Ministério da Saúde - MS, Conselho Nacional de Secretários de Saúde - CONASS, Associação Nacional de Hospitais Privados - ANAHP e de empresas detentoras de registro de imunoglobulina humana, bem como, das áreas técnicas da Anvisa afetas ao tema: Gerência de Inspeção e Fiscalização Sanitária de Medicamentos e Insumos Farmacêuticos - GIMED/GGFIS, Gerência de Farmacovigilância - GFARM e Gerência-Geral de Portos, Aeroportos, Fronteiras e Recintos Alfandegados - GGPAF.

As respostas recebidas e os levantamentos realizados dão conta de que **o cenário de desabastecimento permanece, mas com a perspectiva de restabelecimento da oferta dos produtos registrados**, motivada pela edição da Resolução CMED nº 7, de 02 de junho de 2022, que libera dos critérios de preço os medicamentos constantes na Ata de Reunião da Câmara de Regulação de Mercado de Medicamentos (1944991), entre eles, a imunoglobulina humana (5 G).

Espera-se que tal flexibilização aprovada pela CMED, que já está internalizada pela Secretaria Executiva da Câmara de Regulação de Mercado de Medicamentos - SCMED e pode ser praticada pelo setor produtivo, promova a oferta de imunoglobulina no mercado. Entretanto, provavelmente, o impacto dessa iniciativa não será sentido imediatamente.

Lembro que a RDC nº 686, de 13 de maio de 2022, trouxe ao art. 16 da RDC nº 563/2021 a possibilidade de renovação sucessiva da norma por iguais períodos ou não, em virtude de risco de desabastecimento em território nacional, a fim de conferir maior segurança jurídica à eventual necessidade de prorrogação da Resolução, uma vez que o fim da ESPIN no território brasileiro não significa normalização do mercado. Portanto, o art. 16 da RDC nº 563/2021 deixou explícita a possibilidade de sua renovação sucessivamente por iguais períodos ou não, em virtude de manutenção do risco de desabastecimento em território nacional, nos termos do Voto nº 68/2022/SEI/DIRE5/ANVISA (1877987).

Nessa baila, considerando o risco de desabastecimento de imunoglobulina ponderado pela esperada resposta do mercado à normativa da Câmara de Regulação de Mercado de Medicamentos, venho propor a prorrogação da vigência da RDC nº 563/2021 por 30 dias, na expectativa de que esta gere resultados, de que sejam adotadas outras medidas, de que seja retomada a fabricação/importação de produtos registrados e de que sejam concretizadas as importações em andamento.

Reitero que a RDC nº 563/2021 se integra a um conjunto de medidas já em curso adotadas por esta Agência na organização e estruturação da regulamentação, fiscalização e controle das ações e serviços de saúde no âmbito da vigilância sanitária em território nacional, cujo resultado visa a melhoria das ações de defesa e proteção da saúde da sociedade brasileira, atuação essa determinada pela Constituição Federal e que, em grande parte, se viabiliza mediante as políticas públicas executadas pelo Sistema Único de Saúde - SUS, do qual a Anvisa faz parte.

Cabe destacar que a imunoglobulina é padronizada na Relação Nacional de Medicamentos Essenciais (RENAME) para atendimento de doenças contempladas no Componente Especializado da Assistência Farmacêutica (CEAF), uma estratégia de acesso a medicamentos no âmbito do SUS, caracterizado pela busca da garantia da integralidade do tratamento medicamentoso, em nível ambulatorial, cujas linhas de cuidado estão definidas em Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas publicados pelo Ministério da Saúde. Nesse contexto, conforme as normas vigentes, a aquisição de algumas apresentações são de responsabilidade das Secretarias de Estado de Saúde - SES, enquanto outras são adquiridas pelos estados com transferência de recursos financeiros pelo Ministério da Saúde, na modalidade Fundo a Fundo.

Nessa esteira, embora a motivação para a edição e manutenção da RDC nº 563/2021 esteja devidamente instruída no processo, reforça-se que a Lei nº 9.782, de 26 de janeiro de 1999, que define o Sistema Nacional de Vigilância Sanitária, cria a Agência Nacional de Vigilância Sanitária, e dá outras providências, tem por fundamento os preceitos constitucionais, dentre eles, que *"A saúde é direito de todos e dever do Estado, garantido mediante políticas sociais e econômicas que visem à redução do risco de doença e de outros agravos e ao acesso universal e igualitário às ações e serviços para sua promoção, proteção e recuperação."*

Frise-se que as demais normativas vigentes que tratam da importação de medicamentos sem registro, em caráter excepcional (RDC nº 203/2017 e RDC nº 488/2021) não se aplicam à importação deste tipo de produto por pessoa jurídica de direito privado, conforme especificado a seguir.

A RDC nº 203/2017 dispõe sobre os critérios e procedimentos para importação, em caráter de excepcionalidade, de produtos sujeitos à vigilância sanitária sem registro na Anvisa, mas se aplica a produtos destinados **exclusivamente para uso em programas de saúde pública pelo Ministério da Saúde e suas entidades vinculadas**. Ademais, a aplicabilidade desta norma se restringe aos produtos sujeitos à vigilância sanitária a serem adquiridos por intermédio de organismos multilaterais internacionais. **Portanto, as secretarias de saúde, unidades de saúde, unidades de saúde e empresas não podem se valer dos critérios da RDC nº 203/2017 para importação de imunoglobulina não regularizada no país.**

A RDC nº 488/2021 dispõe sobre a importação de produtos sujeitos à vigilância sanitária **por unidade de saúde**, para seu uso exclusivo. Assim, essa Resolução não permite a importação por empresas privadas, tampouco para fins de venda e distribuição, possibilidade essa que foi introduzida à RDC nº 563/2021 pela RDC nº 583, de 2 de dezembro de 2021, face à ineficiência da norma observada no seu primeiro período de vigência dada a falta de *know-how* no processo de importação, dificuldade em se obter a documentação técnica junto ao fabricante de imunoglobulina e por se tratar de produto hemoderivado, que possui uma série de peculiaridades para manipulação e transporte, demandando uma logística de cadeia a frio para manter a estabilidade do produto.

Nesse ponto, cito o preceito constitucional que estabelece que *"São de relevância pública as ações e serviços de saúde, cabendo ao Poder Público dispor, nos termos da lei, sobre sua regulamentação, fiscalização e controle, devendo sua execução ser feita diretamente ou através de terceiros e, também, por pessoa física ou jurídica de direito privado."* (Art. 197).

De acordo com levantamento realizado pela GGPAF a pedido dessa relatoria, no primeiro trimestre de vigência da RDC nº 563/2021 foram importadas 7.582 unidades de imunoglobulina com respaldo nessa normativa, já no segundo trimestre, após a alteração que permitiu a importação por pessoas jurídicas de direito privado, foram importadas 118.983 unidades, e no terceiro trimestre 117.864, correspondendo a 3,10%; 48,68% e 48,22% do total de imunoglobulinas importadas (SEI nº 1906663 de 26/05/2022).

Conforme mencionado no Formulário de Abertura de Processo de Regulação (SEI 1938712) e no Parecer complementar (1938713), a condição processual será pela dispensa de Análise de Impacto Regulatório (AIR) e de Consulta Pública (CP) por se tratar de norma para enfrentamento de situação de urgência e dispensa de Monitoramento e Avaliação de Resultado Regulatório (M&ARR), tal como as Resoluções relacionadas a esta e já dispensadas desses instrumentos pelo Colegiado: RDC nº 563, de 2021; RDC nº 583, de 2021; e RDC nº 686, de 022 (1784476 e 1890387). Destaca-se que o ato normativo possui vigência temporária e caráter excepcional para tratar situação específica e pontual, e para a qual a realização de M&ARR representa emprego de recursos desproporcionais aos eventuais impactos esperados com o ato normativo.

A Procuradoria Federal junto à Anvisa se manifestou por meio do PARECER n. 00154/2022/CCONS/PFANVISA/PGF/AGU (1942896), no qual concluiu que a proposta encontra os devidos fundamentos constitucional e legal, que permitem a conclusão no sentido da existência de adequado fundamento jurídico para submissão da matéria à elevada consideração da Diretoria Colegiada desta Casa para deliberação.

A Gerência de Processos Regulatórios, por meio do Despacho nº 205/2022/SEI/CPROR/ASREG/GADIP/ANVISA (1946176), informou que o processo em questão foi instruído com todos os documentos necessários à abertura da proposta regulatória, conforme estabelecido na [Portaria nº 162, de 12 de março de 2021](#) e na [Orientação de Serviço nº 96, de 12 de março de 2021](#). Ademais, ressaltou que a justificativa para as dispensas de AIR, de CP e de M&ARR devem ser objeto de deliberação pela Diretoria Colegiada (Dicol), conforme previsto no art. 15 da Portaria nº 162, de 2021. Por fim, a área informou que, em razão do disposto no Parágrafo único do art. 31 da Portaria nº 162, de 2021, a relatoria do Processo Administrativo de Regulação em epígrafe ficará a cargo do Diretor Supervisor da DIRE5, Alex Machado Campos.

Este é o relatório, passo à análise.

2. ANÁLISE

A RDC nº 563, de 15 de setembro de 2021, que dispõe, de forma extraordinária e temporária, sobre os requisitos para a importação e uso de imunoglobulina humana, foi editada no contexto da declaração de Emergência de Saúde de Importância Internacional (ESPII) em 30 de janeiro de 2020 pela OMS e da declaração de Emergência em Saúde Pública de Importância Nacional (ESPIN) publicada em 3 de fevereiro de 2020, nos termos da Portaria GM/MS nº 188, considerando o cenário de iminente escassez de produtos à base de imunoglobulina humana em nosso país, com vigência inicial até 31/12/2021.

Como parte de outra iniciativa da Anvisa, a Imunoglobulina Humana constava no Edital de Chamamento 8/2020, que foi publicado em edição extra do Diário Oficial da União de 13/08/2020. De acordo com o Edital, os detentores de registro de medicamentos utilizados para a intubação oro-traqueal com vistas ao suporte respiratório passariam a informar, diariamente à ANVISA, dados relativos à produção, estoque, venda e fatores de risco para a quebra da produção relativos a estes medicamentos. A medida possibilitou o mapeamento da quantidade de medicamentos disponíveis para atender à população brasileira e concedeu aos gestores de saúde capacidade de orientação do sistema quanto à localização dos estoques. O último Edital publicado foi o Edital de Chamamento nº 20, encerrado em abril/2022.

Considerando a manutenção da situação de desabastecimento de imunoglobulina humana no mercado nacional, a referida Resolução foi prorrogada e alterada duas vezes, estando vigente até 30 de junho de 2022.

Nesse sentido, considerando-se a iminência do término da vigência da norma e mantendo o compromisso de monitorar e reavaliar os seus impactos, bem como a necessidade de sua prorrogação prevista nos termos do Art. 16, esta Diretoria diligenciou as áreas internas da Anvisa que atuam diretamente na fiscalização, farmacovigilância e anuência de importação, as empresas detentoras de registro de imunoglobulina humana, as entidades representativas do setor, as Associações de hospitais privados e de planos de saúde, o CONASS, CONASEMS e Ministério da Saúde, conforme documentos apensados a este processo.

Ocorre, senhores Diretores, que o cenário que motivou a edição e respectivas prorrogações da normativa permanece, conforme será demonstrado a seguir.

Em resposta à diligência desta relatoria, o Conselho Nacional de Secretários de Saúde - CONASS, respondeu por meio do OFÍCIO CONASS No 0209/2022, de 21 de junho de 2022 (1939087), que realizou consulta aos 27 Estados sobre a manutenção do cenário de desabastecimento de imunoglobulina e obteve respostas de 19 deles. Em 11 Estados foi relatado atualmente o desabastecimento. Sendo que, 18 Estados consideraram necessária a prorrogação da RDC nº 563, de 15 de setembro de 2021, para atendimento à demanda por estes produtos. Por fim, diante das informações e relatos prestados pelos Estados, dentre outros armazenados na instituição, o CONASS afirma que o desabastecimento é real e a situação permanece, sendo que sua posição, portanto, é pela manutenção dos requisitos para importação de Imunoglobulina Humana de forma excepcional e temporária.

Corroborando com tal entendimento, tem-se a manifestação da Associação Nacional de Hospitais Privados - ANAHP, de que também aplicou pesquisa junto aos associados entre 13 e 15 de junho de 2022, a qual demonstrou que 47,5% dos respondentes ainda estão sofrendo com a escassez de imunoglobulina e 5% têm processo de importação em andamento, de forma que solicita a prorrogação da RDC nº 563/2021 (1933074).

O Ministério da Saúde respondeu por meio do Despacho do Departamento de Assistência Farmacêutica e Insumos Estratégicos - SCTIE/MS (1943124), de 15 de junho de 2022, no qual informou que demandou um novo processo aquisitivo ao DLOG/MS, cuja autorização de governança foi realizada em 23/02/22, instruído com fundamento na legislação vigente - RDC n. 563/2021. Assim, a área técnica não se opõe à revogação da RDC n. 563/2021 desde que não afete sobremaneira o andamento da instrução processual.

Quanto à Resolução nº 7, de 1º de junho de 2022, que dispõe sobre a liberação dos critérios de estabelecimento ou de ajuste de preços de medicamentos com risco de desabastecimento no mercado brasileiro, a área técnica do Ministério da Saúde entende que, caso a imunoglobulina esteja incluída dentre os medicamentos enquadrados na referida Resolução, a mesma poderá auxiliar no sucesso do processo aquisitivo visto o fracasso na aquisição justamente pela questão de preço.

Quanto ao risco de desabastecimento do mercado, consultada pela Quinta Diretoria, a Gerência de Inspeção e Fiscalização Sanitária de Medicamentos e Insumos Farmacêuticos - GIMED/GGFIS informou que há indícios de desabastecimento de mercado de medicamentos à base de imunoglobulina humana, já que em 04/2022, cinco laboratórios comercializaram o produto, no entanto, três encontravam-se em situação de descontinuação. Não houve notificação de reativação para os referidos medicamentos e, portanto, pode-se inferir que não houve alteração no cenário do abastecimento dos medicamentos em 06/2022.

Por fim, a GGFIS informou que, diante deste cenário, foi elaborado o Informe 3 - Risco de Desabastecimento: Imunoglobulina Humana, o qual relata que a descontinuação dos produtos relacionados poderia levar a um cenário de desabastecimento de mercado. Logo, para que não haja um déficit no país, é necessário levar em consideração não só a capacidade produtiva mas também a logística adequada para reagir de prontidão. A GGFIS ressalta que é desconhecida a quantidade de medicamento consumida atualmente, a logística necessária para suprir cada cidade ou Estado e, por fim, como se dará a pandemia nos próximos meses para entender o impacto no possível desabastecimento do país. Destacou, ainda, que, considerando o atual cenário epidemiológico, os editais de chamamento se encerraram em 04/04/2022 e a área não dispõe de dados mais atualizados da comercialização destes produtos (NOTA TÉCNICA Nº 261/2022/SEI/GIMED/GGFIS/DIRE4/ANVISA - 1930652).

A Gerência de Farmacovigilância se manifestou por meio da Nota Técnica nº 46/2022/SEI/GFARM/DIRE5/ANVISA (1903796) em que informa que identificou um total de 221 notificações de eventos adversos de imunoglobulina humana normal de fevereiro/2019 a maio/2022, sendo que 93 delas (42,1%) foram recebidas a partir de 15/09/2021, início da vigência da RDC nº 563/2021, que mostram que o problema relacionado à disponibilidade do produto passou a figurar entre os eventos adversos à imunoglobulina humana normal mais notificados no país, mesmo com a limitação intrínseca da subnotificação. A área destaca o pico de notificações de eventos adversos relacionados ao produto no mês de maio do corrente, que concentra um total de 38 relatos, os quais foram comunicados à GIMED/GGFIS para providências cabíveis de investigação.

Por sua vez, a Coordenação de Inspeção e Fiscalização Sanitária de Produtos Biológicos e Insumos Farmacêuticos informou, por meio da Nota Técnica nº 64/2022/SEI/COINS/GIMED/GGFIS/DIRE4/ANVISA (1930759), que foram abertos 3 dossiês de investigação referentes a falsificações confirmadas de imunoglobulinas e denunciadas pelas fabricantes regulares, que culminaram com a publicação da Resolução - RE nº 3.620, de 22 de setembro de 2021, determinando a apreensão, inutilização, proibição da comercialização, distribuição e uso do produto Imunoglobulina G Endovenosa Biotest Pasteurizada 5G/100mL e das Resoluções - RE nº 245, de 28 de janeiro de 2022, e RE nº 1165, de 13 de abril de 2022, determinando a apreensão, inutilização, proibição da comercialização, distribuição e uso de dois lotes do produto Imunoglobulina G Endovenosa. Adicionalmente, informou que foi identificado um aumento de queixas técnicas relacionadas à imunoglobulina após a publicação da RDC nº 563/2021, sendo que lotes de um mesmo fabricante importados por essa via estão sob análise fiscal. Diante dos relatos, a área julga importante ponderar sobre essas ocorrências e a contínua avaliação da necessidade de manutenção da vigência da RDC nº 563/2021.

Em complementação a essas informações, por meio da Nota Técnica nº 67/2022/SEI/COINS/GIMED/GGFIS/DIRE4/ANVISA (1944909), a COINS informou que, em 28/06/22, existem 39 notificações de queixas técnicas referentes a imunoglobulinas sem registro, das quais 35 (90%) são denúncias de falsificação. Os medicamentos alvo de falsificação são: Imunoglobulina G endovenosa 5g da empresa Biotest (Alemanha) e Imunoglobulina G endovenosa 5g da empresa UNC (Argentina).

Destaca-se que as imunoglobulinas são produtos essenciais, mas possuem poucos fabricantes localizados em países com tradição regulatória. Quando em um ambiente de normalidade regulatória, os profissionais de saúde conhecem as embalagens e dados dos fabricantes regulares no país, facilitando a identificação de produtos que estejam fora do padrão. Porém, com a entrada de um volume maior de produtos oriundos normalmente de mercados secundários, muitas das vezes, clientes de que estão ocorrendo importações excepcionais destes produtos sem registro, os profissionais acabam por ter maior dificuldade em identificar produtos suspeitos e, conseqüentemente, aumentam os riscos de que estes produtos sejam utilizados inadvertidamente em pacientes, como ocorreu no caso da Imunoglobulina Biotest.

Tal cenário reforça o que venho reiterando em meus Votos acerca do tema: **o processo excepcional de importação não constitui obstáculo à atuação desta Agência Reguladora na fiscalização e no monitoramento dos produtos em uso no país**, podendo adotar, a qualquer tempo, as medidas de restrição que se fizerem necessárias. Destaco, novamente, que a autorização para importação de imunoglobulina sem registro, embora não seja uma situação desejável, é o recurso do qual esta Agência pode lançar mão para mitigar o risco de desabastecimento de um produto essencial ao país, já que não possui instrumento legal para impedir que os laboratórios farmacêuticos descontinuem seus produtos, e que não há substitutos terapêuticos para o produto.

Ademais, com o intuito de se estabelecer critérios mínimos de segurança das imunoglobulinas importados, que é um produto hemoderivado, com suas particularidades relacionadas à qualidade e à segurança, a RDC nº 563/2021 limitou a relação de países de regularização dos produtos a serem importados para o Brasil às autoridades sanitárias membros do Conselho Internacional para Harmonização de Requisitos Técnicos de Produtos Farmacêuticos de Uso Humano (*International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use* - ICH) e àquelas definidas pelo legislador ao editar a Lei nº 14.124, de 2021, e incorporadas ao texto da Resolução segundo nova redação dada pela RDC nº 686, de 13 de maio de 2022. Outro aspecto relevante se refere à necessidade de comprovação do cumprimento das Boas Práticas de Fabricação (BPF) das empresas fabricantes dos produtos a serem importados.

Além disso, uma vez que encontra-se vigente no Brasil a RDC nº 58, de 2010, que dispõe sobre o regulamento técnico para procedimento de liberação de lotes de hemoderivados para consumo no Brasil e exportação, a RDC nº 563/2021 incorporou os critérios técnicos nela estabelecidos em seu Art. 9º, o qual estabelece que "*Os lotes de imunoglobulina humana importados nos termos desta Resolução somente poderão ser destinados ao uso após liberação pelo Instituto Nacional de Controle de Qualidade em Saúde (INCQS), nos termos da Resolução de Diretoria Colegiada - RDC nº 58, de 17 de dezembro de 2010.*"

Nessa esteira, o INCQS também se manifestou no âmbito desse processo, em atenção à diligência desta relatoria. O Instituto encaminhou o relatório de atendimento à RDC nº 563/2021 (1916507) e, por meio do Ofício nº 936/2022/DIR/INCQS (1916503), informou que o relatório se refere ao período de 15/09/2021 a 31/05/22, em que foram avaliados lotes de imunoglobulina de 13 fabricantes diferentes. Os produtos foram importados/distribuídos por 38 empresas. Em 2021, foram recebidos 65 produtos para análise e, em 2022, foram 302 produtos, demonstrando o crescimento das importações ao longo deste ano.

O INCQS informou, ainda, que, até 30/04/2022 foram analisados 557 (quinhentos e cinquenta e sete) lotes importados nos termos da RDC nº 563/2021. Desses, 416 (quatrocentos e dezesseis), representando quase 78% do montante, foram importados pelo Ministério da Saúde de 5 (cinco) diferentes empresas fabricantes localizadas na China. A importação dos demais 141 (cento e quarenta e um) lotes foi requerida por distribuidoras, secretarias de saúde e hospitais, sendo 65 (sessenta e cinco) deles oriundos do mesmo fabricante da Índia, 65 (sessenta e cinco) oriundos da China de 6 (seis) diferentes fabricantes, 17 (dezessete) lotes oriundos da Ucrânia e 4 (quatro) da Suécia (1905396).

Nesta oportunidade, reitero meus agradecimentos ao INCQS, ao passo em que parabeno o trabalho realizado pelo Instituto no controle de qualidade dos produtos sujeitos à vigilância sanitária. No caso específico da imunoglobulina, a RDC nº 58/2010 já estabelecia a competência do INCQS na liberação de lotes do produto para uso no Brasil e para exportação:

Art. 3º É de responsabilidade do Instituto Nacional de Controle de Qualidade em Saúde -INCQS, a liberação de lotes dos produtos definidos no art. 1º desta Resolução, como parte do procedimento realizado pela ANVISA, referente à importação de hemoderivados, previsto na RDC 81, de 5 de novembro de 2008 e suas posteriores atualizações.

Assim, trata-se de Instituto de referência no tema, que agrega, sobremaneira, no processo de garantia da qualidade do produto importado, por meio da análise lote a lote realizada antes da disponibilização da imunoglobulina ao uso em nosso país.

No que se refere às respostas das Associações e empresas representativas do setor, o SINDIFARGO (1928364) reconhece que é preciso prorrogar a Resolução para que não haja desabastecimento do mercado e informa ter associado que faz importação em quantidades suficientes para colaborar com o abastecimento do mercado nacional.

A CSL Behring Comércio de Produtos Farmacêuticos Ltda (1934307) informou que a pandemia e suas repercussões seguem impactando o cenário global de imunoglobulina humana. Ademais, que está em análise pela CMED a revisão extraordinária de preço do Hizentra, Sandoglobulina e Privigen. Que há expectativa de evolução gradual, a partir dos próximos meses a depender da oferta global de imunoglobulina, no contexto de uma retomada lenta do mercado mundial do medicamento. Que a empresa envidará seus melhores esforços para reabastecer o mercado brasileiro à medida que tal evolução se concretizar, sem prejuízo da necessidade de identificação da atual situação de escassez e do preço da imunoglobulina.

A Biotest Farmacêutica Ltda (1930215) informou que o câmbio e os baixos valores aprovados pela CMED para o produto Intratec não permitem que a subsidiária consiga realizar a importação do mesmo. Para o produto Pentaglobin, informa que está programada importação para o segundo semestre, mas não suficiente para abastecer o mercado.

A Takeda Distribuidora Ltda (1933196) informou que a disponibilidade de imunoglobulinas encontra-se limitada nesse momento, tendo sido fortemente impactada pela pandemia de COVID19. Por isso, as terapias de imunoglobulina (Ig) da Takeda estão no momento alocados exclusivamente para atender os compromissos de fornecimento previamente acordados. Que para o ano fiscal de 2022 (abril/2022 a março/23), houve alocação de imunoglobulinas para o Brasil. Salienta que no quantitativo alocado para o ano fiscal de 2022 foi incluído a quantidade do produto Endobulin Kiovig importado pela via de excepcionalidade estabelecida na Resolução RDC nº 400/20, que define os critérios e os procedimentos extraordinários e temporários para a aplicação de excepcionais a requisitos específicos de rotulagem e bula de medicamento, e a quantidade importada do produto Cuvitru importado pela via de excepcionalidade estabelecida na Resolução 563/21, que dispõe sobre os requisitos para a importação e uso de imunoglobulina humana, em virtude de emergência de saúde pública internacional relacionada ao SARS-CoV-2.

A Grifols Brasil Ltda (1930230) informou que o atual cenário global demonstra uma forte tendência de normalização das doações de plasma, considerando a gradual redução dos casos graves de SARS-CoV-2, contudo, todo o processo de fabricação ainda permanecerá substancialmente impactado, haja vista a complexidade de fabricação do medicamento em questão. Informou que, no presente momento, não possui condições de atender a demanda nacional com seus medicamentos registrados, na medida em que o desabastecimento subsiste, sem qualquer perspectiva de atendimento de demandas de imunoglobulina humana com produtos registrados para o ano de 2022. A previsão é de que a capacidade de fornecimento somente se reestabeleça, e ainda assim gradativamente, para o primeiro quadrimestre de 2023.

A Blau Farmacêutica Ltda (1931460), por sua vez, entende que, a partir do momento que o mercado puder adequar os preços dos medicamentos aos parâmetros aplicados internacionalmente, a oferta e a competitividade se autorregularão. Que haverá uma oferta adicional a partir de junho/22, fruto da liberação do controle de preços. Que espera-se que a Resolução CMED nº 7/2022 produza efeito semelhante, sendo razoável estimar que os demais competidores possam aumentar suas expectativas de vendas para o mercado brasileiro no mesmo prazo de 30 dias, contados da publicação da lista de que trata essa Resolução. A empresa afirma que é indiscutível que o mercado tem força para responder rapidamente com a oferta necessária para atender ao mercado com medicamentos devidamente registrados em face ao versado estímulo de preços promovido.

Diante das manifestações recebidas e do histórico do processo de regulamentação da RDC nº 563/2021, destaca-se a relevância da Resolução CMED nº 7, de 1º de junho de 2022, publicada no DOU nessa mesma data, que dispõe sobre a liberação dos critérios de estabelecimento ou de ajuste de preços de medicamentos com risco de desabastecimento no mercado brasileiro. A Resolução entrou em vigor 10 (dez) dias após a data de sua publicação, ou seja, em 11 de junho de 2022, e vigorará até 31 de dezembro de 2022.

De acordo com o At. 4º da referida Resolução "*Caberá ao Comitê Técnico-Executivo propor critérios e sugerir a indicação das apresentações de medicamentos com risco de desabastecimento no mercado brasileiro a comporem o Grupo 2 de que trata o art. 3º da Resolução CMED nº 2, de 2019, para aprovação do Conselho de Ministros da Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos (CMED).*"

Ato contínuo, na Ata de Reunião do Comitê Técnico-Executivo e do Conselho de Ministros da CMED de 8 de junho de 2022 (1944991), ficou aprovada a indicação dos critérios de que trata o At. 4º da Resolução CM-CMED nº 7, de 1º/06/2022, devendo ser observadas na análise do enquadramento de substâncias nos seus termos, cumulativamente, as seguintes condições: "1º) *Que os medicamentos integrem as listas de dispensação ou de procedimentos do Sistema único de Saúde;* 2º) *A existência de avaliação de potencial risco de desabastecimento de mercado;* 3º) *A não existência de alternativa terapêutica custo-efetiva;* e 4º) *A existência de avaliação sobre a situação epidemiológica ou essencialidade do produto.*"

Para subsidiar a verificação dos critérios acima definidos, o Comitê Técnico-Executivo sugere a avaliação das seguintes informações: I) *notificação das empresas detentoras dos registros dos medicamentos às Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa) informando o desabastecimento do medicamento;* II) *comprovação por parte das empresas detentoras dos registros dos medicamentos e da Anvisa acerca da escassez internacional dos medicamentos;* III) *informações das empresas detentoras dos registros dos medicamentos a partir de questionamentos a partir de diligências da CMED;* IV) *curva de tendência do mercado;* V) *comprovação por parte das empresas detentoras dos registros dos medicamentos da capacidade de suprimento do mercado, em caso de liberação dos critérios de estabelecimento de ajuste de preços;* VI) *identificação das alternativas terapêuticas.*

Por meio de Nota Informativa publicada no sítio eletrônico da Anvisa em 20/06/2022¹, a Secretaria-Executiva da Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos (SCMED) divulgou que, com base na Resolução CM-CMED nº 7, de 1º/06/2022, e nos termos da Nota Técnica nº 258/2022/SEI/SCMED/GADIP/ANVISA e das deliberações constantes das Atas de Reunião do Comitê Técnico-Executivo e do Conselho de Ministros da CMED, a partir de 20/06/2022 ficam provisoriamente liberados dos critérios de estabelecimento ou ajuste de preços os seguintes medicamentos com risco de desabastecimento no mercado brasileiro: SULFATO DE AMICACINA (250 MG/ML SOL INJ); AMINOFILINA (24 MG/ML SOL INJ); CLORIDRATO DE DOPAMINA (5MG/ML SOL INJ); DIPIRONA (500 MG/ML SOL INJ); SULFATO DE MAGNÉSIO (10% E 50% SOL INJ) e **IMUNOGLOBULINA HUMANA (5,0 G)**.

Adicionalmente, a Secretaria-Executiva da Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos (SCMED) inseriu na Lista de Preços de Medicamentos disponível no sítio eletrônico da Anvisa, a relação dos medicamentos com o regime de preço liberado nos termos da Resolução CM-CMED nº 7, de 1º/06/2022, com vigência até 31 de dezembro de 2022.²

Portanto, como pode ser verificado, o CTE espera que as empresas liberadas dos critérios de estabelecimento ou de ajuste de preços tenham capacidade de atender a demanda do mercado. Hoje, as unidades de saúde têm recorrido às imunoglobulinas importadas por meio da RDC nº 563/2021 para complementar ou formar seu estoque, conforme dados reportados pelo INCQS e pela Gerência Geral de Portos, Aeroportos, Fronteiras e Recintos Alfandegados (GGPAF).

Assim, a Agência reconhece a medida adotada pela Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos, no sentido de contribuir à recomposição do abastecimento do mercado de medicamentos essenciais ao país. Não obstante, trata-se de medida que **não terá impacto imediato**, considerando-se toda a cadeia logística necessária ao fornecimento de medicamentos e, portanto, entende-se que a ampliação da possibilidade de importação excepcional por um período de mais 30 dias se mostra razoável, a fim de **tentar equacionar as distorções do mercado e aguardar que o abastecimento alcance um nível de regularidade a partir do ajuste dos preços**, por meio da disponibilização de produtos registrados no país. Portanto, há de se aguardar os resultados decorrentes dessa nova política de preços, que não é automática, mas tende a contribuir na regularização do mercado.

De acordo com dados fornecidos pela GGPAF em 26/05/2022 (1906667), no 1º e 2º trimestres de 2022, foram importadas 118.983 e 117.864 unidades, respectivamente, de imunoglobulina com base na RDC nº 563/2021 (1906667). Assim, considerando a quantidade de imunoglobulina importada no último período de vigência da norma (48% do total), não é possível concluir por uma tendência de normalização do mercado. Espera-se que a iniciativa da CMED, que visa reduzir a assimetria de preços apontada pelo setor como um obstáculo à disponibilização de imunoglobulina no território nacional, estimule a oferta e supra o déficit por produtos regularizados, que hoje é compensado por produtos importados com base na norma de excepcionalidade em questão.

Há muitas variáveis que podem afetar a efetividade da Resolução CM-CMED nº 7, de 2022, tais como: disponibilidade de imunoglobulina em estoque, tanto pelos fabricantes brasileiros quanto estrangeiros; capacidade de distribuição para todo o território nacional; interesse dos grupos farmacêuticos internacionais em vender o produto para o Brasil em detrimento de outros países; aumento do número de doações de plasma, matéria-prima da imunoglobulina humana; demanda represada; dentre outras.

Por isso, reconhecendo o potencial da referida Resolução em equilibrar a oferta e demanda por imunoglobulina humana, mas ciente de que a adequação do mercado não será imediata, conforme apontado pela própria indústria, proponho a prorrogação da RDC nº 563/2021 por 30 dias, estimando que esse seja o tempo mínimo para se perceber a tendência do mercado e efetividade da Resolução CMED, e fazendo votos para que haja aumento da captação de plasma humano proveniente de doações de sangue.

Nesse contexto, a minuta de Resolução que trago à deliberação é composta por apenas dois artigos.

O Art. 1º propõe que a Resolução de Diretoria Colegiada - RDC nº 563, de 15 de setembro de 2021, passe a vigorar com alteração no seu Art. 16. para que ela tenha vigência até 31 de julho de 2022, podendo ser renovada sucessivamente por iguais períodos ou não, em virtude de risco de desabastecimento em território nacional, e com inserção de Parágrafo único prevendo que os processos de importação protocolados até essa data e pendentes de decisão da Anvisa, que se enquadrarem nos critérios da RDC nº 563, de 15 de setembro de 2021, e suas atualizações, sejam avaliados nos termos desta Resolução.

Chamo atenção que, os processos de importação protocolados junto à Anvisa a que faz referência o texto não se referem aos registros das Licenças de Importação - LIs no Siscomex, que é um Sistema da Receita Federal, e sim aos dossiês de importação protocolados junto ao Posto de Anuência de Importação de Medicamentos (PAFME) da Anvisa. **A inclusão desse dispositivo visa incorporar sugestão da Procuradoria Federal junto à Anvisa e dar previsibilidade e segurança jurídica aos importadores, conferindo isonomia às importações iniciadas, mas não concretizadas na vigência da norma.**

O Art. 2º estabelece que a Resolução entra em vigor na data de sua publicação.

Repito que a RDC nº 563/2021 faz parte dos esforços de diferentes atores para minimizar a escassez e suprir a demanda por imunoglobulina humana, e a publicação da Resolução CM-CMED nº 7, de 1º/06/2022, é um exemplo disso. Tal medida prestigia os medicamentos regularizados, que são submetidos à avaliação de qualidade, segurança e eficácia pela Anvisa e aos critérios de teto de preço da legislação vigente, e sua motivação converge com a norma ora em debate.

Em relação ao rito regulatório, a Quinta Diretoria solicita a dispensa de realização de Monitoramento e Avaliação de Resultado Regulatório (M&ARR) do instrumento normativo proposto que tem por objetivo apenas prorrogar por 30 dias a vigência da RDC nº 563, de 15 de setembro de 2021, por ser norma de vigência temporária e de caráter excepcional, para tratar situação específica e pontual, para a qual a realização de M&ARR representa emprego de recursos desproporcionais aos eventuais impactos esperados. Destaca-se a deliberação ocorrida na Reunião Ordinária Pública nº 01/2022, em que a Diretoria Colegiada acompanhou o voto do relator (Voto nº 19/2022/SEI/DIRE5/ANVISA – SEI nº 1784473) no sentido de dispensar a realização de M&ARR tanto da RDC nº 563, de 2021, quanto da RDC nº 583, de 2 de dezembro de 2021, que prorroga a vigência da primeira, pelos motivos expressos no voto. A situação ora em análise é similar à avaliada e deliberada pela DICOL para dispensar a realização de M&ARR da RDC nº 583, de 2021 (1784476).

Quanto à entrada em vigor da RDC na data de sua publicação, registra-se que duas razões indicam a necessidade de sua vigência imediata, quais sejam: (i) norma excepcional e temporária que visa dar efetividade às medidas sanitárias para enfrentamento do desabastecimento de imunoglobulina no Brasil, de maneira que não há lógica ou razoabilidade em que se postergue a vigência dos aspectos propostos na presente minuta normativa; e (ii) justamente porque estamos lidando com fatos públicos e notórios que podem acarretar danos irreparáveis aos que precisam fazer uso do produto, que caracteriza a urgência das providências pertinentes por parte desta ANVISA e que, por si só, é suficiente, para atrair a aplicação do previsto no parágrafo único do art. 4º do Decreto nº 10.139, de 2019.

Ante o exposto, esta Diretoria propõe, por meio deste processo, a edição de Resolução de Diretoria Colegiada da Anvisa para prorrogar a Resolução da Diretoria Colegiada nº 563, de 15 de setembro de 2021, por mais 30 dias, na expectativa de que o cenário de desabastecimento seja alterado, de que seja retomada a fabricação/importação de produtos registrados e de que sejam concretizados os processos de importações em andamento.

3. VOTO

Diante do exposto, **VOTO PELA APROVAÇÃO** da proposta de abertura de processo regulatório, com dispensa de AIR e de CP, bem como, com dispensa de realização de Monitoramento e Avaliação de Resultado Regulatório (M&ARR) e pela **APROVAÇÃO** da minuta de Resolução da Diretoria Colegiada - RDC que prorroga a vigência da Resolução da Diretoria Colegiada nº 563, de 15 de setembro de 2021, que dispõe, de forma extraordinária e temporária, sobre os requisitos para a importação e uso de imunoglobulina humana, em virtude da emergência de saúde pública internacional relacionada ao SARS-CoV-2 (1944327).

1 - <https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/medicamentos/cmed/informes/nota-informativa-resolucao-cm-cmed-no-7-de-10-06-2022>

2 - <https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/medicamentos/cmed/precos>



Documento assinado eletronicamente por **Alex Machado Campos, Diretor**, em 30/06/2022, às 11:53, 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 **1944532** e o código CRC **32ED5131**.