

VOTO Nº 275/2021/SEI/DIRE5/ANVISA

Processo nº 25351.931479/2021-10

Expediente nº 4573703/21-7

Analisa a solicitação de importação, em caráter excepcional, de imunoglobulina humana destinada ao Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da USP.

Área responsável: GGPAF

Relator: Alex Machado Campos

1. RELATÓRIO

Trata-se de avaliação da solicitação para importação, em caráter excepcional, de 2.806 frascos de imunoglobulina humana (50 mg/mL), fabricada por Biopharma Plasma LLC, Ucrânia, a ser importada pelo Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da USP (HC/FMUSP), conforme Licença de importação (LI) nº 21/2932420-9, nos termos da Resolução RDC nº 563, de 15 de setembro de 2021.

De acordo com o representante legal da Biopharma Plasma no Brasil (1675184), a Biopharma foi a primeira empresa a importar Imunoglobulina Humana seguindo as normas da RDC nº 563/21, onde foram destinados 2.800 frascos ao Hospital das Clínicas da FMUSP. A Biopharma informou que o processo seguiu todos os padrões de boas práticas de importação e transporte de produtos biológicos, tendo sido desenvolvido dossiê com descriptivo de todas as etapas de fabricação do lote n.º 130621, no qual foram apresentados os certificados de análise de toda a cadeia de fracionamento, desde os pools de plasma, até a água para injetáveis utilizada no procedimento de envase.

No entanto, informou o representante que, no dia 10 de novembro de 2021, foi emitido por servidor da Gerência Geral de Portos, Aeroportos, Fronteiras e Recintos Alfandegados (GGPAF), o Termo de Interdição para Devolução nº 2129324202 (1668380), notificando a obrigação de devolução para a origem do produto destinado ao Hospital das Clínicas da FMUSP, sendo alegado que o medicamento não apresentou certificado de registro em autoridade sanitária listada na RDC nº 563/21 ou no art. 16 da Lei nº 14.124/2021.

Nesse cenário, foi esclarecido que o medicamento importado pelo Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da USP, Bioven Mono, fabricado pela Biopharma Plasma com registro UA/14526/01/01 emitido pelo Healthcare Ministry of Ukraine, autoridade sanitária da Ucrânia, é o mesmo produto que o PlasmaGlob com registro BP-82 emitido pela Central Drugs Standard Control Organisation (CDSCO), autoridade sanitária da Índia. A única diferença entre os medicamentos Bioven Mono e o PlasmaGlob é o nome comercial (marca).

O representante da Biopharma Plasma no Brasil ressaltou que a diferença entre as marcas foi esclarecida em declaração emitida pela Biopharma Plasma e assinada por seu Diretor de Exportações, Taras Savchuk (1667957). Com base nos fatos apresentados, ressaltou ter convicção de que o produto que está interditado no aeroporto de Guarulhos cumpre os requisitos técnicos para importação por excepcionalidade da RDC nº 563/21.

Dessa forma, solicitou à Anvisa que conceda a excepcionalidade para o processo do Hospital das Clínicas da FMUSP, para que os pacientes que se encontram no hospital tenham acesso ao produto, destacando que a falta de Imunoglobulina Humana gera

impactos gravíssimos aos pacientes que dependem do medicamento, como predisposição a infecções, agravamento de doenças inflamatórias/respiratórias e até mesmo o óbito.

Por fim, afirmou que o produto Bioven Mono é igual ao produto PlasmaGlob, portanto, atende aos requisitos da RDC nº 563/2021, podendo estar contribuindo, nesse momento crítico, para o atendimento da demanda dos hospitais públicos e privados do Brasil.

Ademais, foi encaminhado Parecer Jurídico (1675383) contendo opinativo legal referente à possibilidade de importação do medicamento Bioven Mono, solução para infusão 5% (50mg/mL), em ampolas de 50mL e 100mL, fabricado pela Biopharma Plasma LCC, sob a égide da RDC nº 563/2021, da ANVISA.

Por sua vez, o Hospital das Clínicas encaminhou carta (1676508), na qual reforçou a necessidade de aquisição da imunoglobulina 5g, informando que, para as doenças: imunodeficiência primária com predominância de defeitos de anticorpos, anemia hemolítica autoimune, aplasia pura adquirida crônica da série vermelha, dermatomiosite e polimiosite, miastenia gravis, púrpura trombocitopênica idiopática, síndrome de Guillain-Barré e imunossupressão em transplante renal, a disponibilidade da imunoglobulina humana como opção terapêutica para tratamento dos pacientes não responsivos a outras modalidades de tratamento é fundamental, visto que a terapia com imunoglobulina é a última alternativa para evitar risco de morte ou sequela irreversível.

Dessa forma, por meio do documento 1676510, o Hospital das Clinicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo solicitou a importação, em caráter excepcional, do medicamento Imunoglobulina Humana, através da Licença de Importação Nro. 21/2932420-9. Ainda, informou que precisa importar 2.800 frascos-ampolas do medicamento imunoglobulina humana para atender o consumo reduzido deste complexo por 06 (seis) meses, ressaltando que a falta do referido medicamento para as doenças relacionadas à imunodeficiencia primária leva ao comprometimento da resposta imunológica com consequente aumento do risco de infecções graves, risco de internação e óbitos. Por fim, informou que houveram diversas tentativas de aquisição no mercado nacional através da modalidade pregão eletrônico e todas restaram desertas. Assim, de acordo com a unidade de saúde importadora, a importação ora em deliberação visa a atender e solucionar os agravos de urgência de saúde, que põe em risco a vida do paciente.

Antes de passar à análise, informo que a LI foi avaliada pela área técnica competente, o Posto de Anuência de Importação de Medicamentos (PAFME/GCPAF), que a indeferiu em 10/11/2021, sob a seguinte alegação descrita na LI (1674715): "*LI indeferida com base no Art. 2º da RDC 204/2005 por ausência de documentação. Não foi apresentado documento válido que comprove o registro do medicamento, objeto deste licenciamento de importação, conforme dispõe XXXIX, seção VI, item 26 da RDC 81/2008. Carga interditada, conforme Termo de interdição nº 2129324209 anexado ao dossiê no Portal Único e encaminhado via Ofício eletrônico. A empresa deve anexar ao dossiê de importação o comprovante de atração da carga.*

2. ANÁLISE

A imunoglobulina é um hemoderivado obtido a partir de plasma humano e essencial no ambiente hospitalar, sendo utilizada atualmente para o tratamento de doenças inflamatórias e autoimunes.

A Imunoglobulina Humana é obtida a partir do tratamento adequado e específico do plasma humano, por meio do qual se obtém um concentrado de anticorpos, principalmente imunoglobulina G (IgG). Assim, a terapia com Imunoglobulina contém uma ampla gama de anticorpos específicos para diferentes tipos de bactérias e vírus.

As imunoglobulinas humanas são amplamente utilizadas no tratamento de: i) estados de imunodeficiência: utilizada para promover a imunização passiva em pacientes com agamaglobulinemia congênita, hipogamaglobulinemia e imunodeficiência combinada.

Também pode provocar efeitos benéficos em pacientes sintomáticos e assintomáticos infectados por HIV, após transplante de medula óssea e com leucemia linfocítica crônica; ii) desordens imunológicas e inflamatórias: utilizada no controle de desordens imunológicas e inflamatórias específicas, incluindo púrpura trombocitopênica idiopática (PTI) e Síndrome de Kawasaki; iii) outros usos: pode ser usada em terapia combinada com antibióticos apropriados para prevenir ou modificar infecções agudas bacterianas e vírais.

Para as doenças acima relacionadas, a disponibilidade da imunoglobulina humana como opção terapêutica para tratamento dos pacientes não responsivos a outras modalidades de tratamento é fundamental, visto que a terapia com imunoglobulina é a última alternativa para evitar risco de morte ou sequela irreversível, não havendo medicamento equivalente terapêutico disponível no mercado nacional.

Ademais, por se tratar de produto hemoderivado, seu processo produtivo exige requisitos técnicos específicos de modo a garantir sua qualidade e segurança.

No entanto, as medidas de isolamento social preconizadas diante do cenário de emergência de saúde pública de importância internacional decorrente do Sars-CoV-2 tiveram impacto importante na doação de plasma humano, o que ocasionou uma redução na produção e oferta de imunoglobulina humana em diversos países.

Nessa seara, foi editada a RDC nº 563/2021, 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, a fim de minimizar a escassez e suprir a demanda por medicamentos, especificamente quanto à imunoglobulina humana, com vistas à contenção da situação de desabastecimento iminente em nosso país.

Essa Resolução estabelece que poderá 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 e por unidades de saúde, desde que atendidos os requisitos estabelecidos pela norma. Destaca-se que a importação ora em deliberação foi solicitada por unidade de saúde, a saber o Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da USP (HC/FMUSP), cumprindo-se os ditames da norma quanto ao importador.

No que se refere à excepcionalidade ora em deliberação, referente à comprovação de registro em autoridade sanitária estrangeira, destaca-se que o inciso VII do artigo 7º da RDC nº 563/2021 prevê como requisito para importação que a imunoglobulina humana possua “comprovante de registro válido em país cuja autoridade regulatória competente seja membro 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*), ou registro válido emitido por uma das autoridades sanitárias internacionais elencadas no art. 16 da Lei nº 14.124, de 10 de março de 2021”.

Ocorre que o importador, ao solicitar a importação do produto Bioven Mono, fabricado pela empresa Biopharma Plasma LLC, localizada na Ucrânia, apresentou comprovação de registro na Ucrânia (1667889), **país não elencado na RDC nº 563/21**. Não obstante, foi apresentada a comprovação de registro do produto PlasmaGlob na Índia (1667906), país constante nos critérios estabelecidos na Resolução por ser uma das autoridades sanitárias internacionais elencadas no art. 16 da Lei nº 14.124, de 10 de março de 2021. Ademais, o importador apresentou declaração da empresa fabricante Biopharma (1667957), atestando que o produto Bioven Mono é exportado à República da Índia sob o nome comercial PlasmaGlob.

A partir dos documentos apresentados e acostados aos autos, percebe-se que o local de fabricação, Biopharma Plasma LLC, possui certificado de Boas Práticas de Fabricação concedido pela Anvisa (1667963) e que o endereço da planta fabril (37 V Bila Tserkva, Kyivska 09100 - Kiev) é o mesmo do constante nos certificados de registro da

Ucrânia (1667889) e da Índia (1667906).

Diante dos fatos, solicitou-se a manifestação da Gerência de Produtos Biológicos (GPBIO/GGMED) para avaliar se a declaração do fabricante apresentada poderia ser aceita como comprovação de correspondência entre o produto Bioven Mono, importado ao Brasil, e o produto PlasmaGlob, registrado na Índia, considerando-se que, no âmbito do processo de registro, podem ser submetidos à avaliação produtos cujos nomes comerciais diferem daqueles constantes nos certificados de registro apresentados.

A GPBIO se manifestou por meio do Despacho nº 299/2021/SEI/GPBIO/GGMED/DIRE2/ANVISA (1670278), no qual informou que: *"tal declaração costuma ser aceita pela GPBIO juntamente com o comprovante de registro no país de origem e país de interesse quando da análise de pedidos de registro de produtos biológicos, especialmente nos casos em que há diferença de nome comercial entre os produtos, o que não é incomum. Nesse sentido, caso fosse solicitado o registro do produto PlasmaGlob e na documentação apresentada fosse mencionado o nome comercial Bioven Mono, a declaração encaminhada pelo fabricante seria considerada e os dados constantes nos documentos legais, como certificado de registro, seriam verificados a fim de se demonstrar tratarem-se dos mesmos produtos, fabricados nos mesmos locais".*

No entanto, a Gerência de Controle Sanitário de Produtos e Empresas em PAF (GCPAF), por meio do Despacho nº 1066/2021/SEI/GCPAF/GGPAF/DIRE5/ANVISA (1674053), informou que "pela análise documental constatou-se que, embora equivalentes, seriam produtos distintos, ao menos quanto a rotulagem. Tal flexibilização não é prevista pela Resolução RDC 563/2021, o que ensejou indeferimento da petição".

Ora, percebe-se do posicionamento externado pela GCPAF que a própria área reconhece tratarem-se de produtos equivalentes e que a excepcionalidade estaria relacionada apenas à rotulagem do produto. Sobre esse aspecto, destaco que a RDC nº 563/2021 estabelece que caberá ao importador assegurar que orientações de uso, conservação, manuseio e dispensação sejam providas aos profissionais de saúde em português, conforme legislação sanitária vigente. Portanto, independente do idioma constante da rotulagem do produto, o importador deverá fornecer as informações em português aos profissionais de saúde.

O aspecto primordial à análise desse Colegiado refere-se ao ateste do registro do produto por autoridade sanitária reconhecida como referência para fins de comprovação de qualidade, segurança e eficácia de medicamentos, seja por fazer parte do ICH, seja por ter sido elencada pela Lei nº 14.124/2021. E nessa seara resta claro que o produto Bioven Mono, importado ao Brasil, corresponde ao produto PlasmaGlob, registrado na Índia. Portanto, a partir dos documentos acostados aos autos, é possível constatar que o nome comercial utilizado para o medicamento, na Índia, é o PlasmaGlob, ao passo que, na Ucrânia e, portanto, no Brasil, o nome comercial do medicamento é o Bioven Mono, conforme declaração da própria fabricante. Cuida-se, assim, do mesmo produto, oriundo da mesma fabricante, que declarou, expressamente, acerca da simples diferença entre as nomenclaturas, por razões comerciais.

Ademais, há que se ressaltar o fato do fabricante do produto, Biopharma Plasma LLC, Ucrânia, possuir Certificado de Boas Práticas de Fabricação válido, emitido pela Anvisa, conforme Resolução RE nº 2.225, de 06/07/2020 para produtos estéreis: Soluções com Preparação Asséptica (1667963) e RE nº 2.709, de 28/07/2020 para Insumos farmacêuticos ativos biológicos: albumina humana e imunoglobulina humana (1667923). Nesse sentido, destaco a importância das Boas Práticas de Fabricação no processo produtivo dos produtos hemoderivados que, por se tratarem de produtos derivados do plasma humano, requerem condições específicas de fabricação que visam assegurar, acima de tudo, a sua segurança.

Assim, considerando que: a) a RDC 563/2021 foi editada, de forma excepcional e temporária, com o objetivo de amenizar o cenário de escassez do produto imunoglobulina

humana no mercado brasileiro; b) o produto encontra-se em território nacional, sob Termo de Interdição (1668380); b) o Hospital das Clínicas relatou falta crítica do produto em seus estoques; c) o local de fabricação do produto encontra-se com CPBF válido emitido pela Anvisa; d) há comprovação de que o produto objeto da importação encontra-se registrado na Índia, apenas sob nome comercial distinto do importado ao Brasil; e e) entende-se que o critério estabelecido no inciso VII do artigo 7º da RDC 563/2021 encontra-se atendido quanto à comprovação de regularização do produto e que o risco sanitário em acatar o pleito da empresa é mitigado pelos motivos enumerados.

3. VOTO

Ante o exposto, considerando que o produto importado possui registro válido na CDSCO, cumprindo, portanto, a exigência posta no art. 7º, inciso VII, da Resolução RDC nº 563/2021, em interpretação conjunta com o conteúdo do art. 16, inciso VII da Lei Federal nº 14.124/2021; que o local de fabricação do produto encontra-se certificado pela Anvisa quanto ao atendimento às Boas Práticas de Fabricação (BPF); e que o produto importado será utilizado pelo Hospital das Clínicas para tratamento de pacientes sob seus cuidados hospitalares:

Voto FAVORAVELMENTE à concessão da excepcionalidade para a importação de 2.806 frascos de imunoglobulina humana (50mg/mL), pelo Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da USP, conforme Licença de importação (LI) nº 21/2932420-9, ou a que vier a substituí-la para a referida importação, fabricada por Biopharma Plasma LLC, Ucrânia, nos termos da Resolução RDC nº 563 de 15 de setembro de 2021.

Destaco que o importador deverá assegurar que orientações de uso, conservação, manuseio e dispensação do produto sejam providas aos profissionais de saúde em português, conforme legislação sanitária vigente.

Ressalto que a autorização de importação excepcional pela Diretoria Colegiada da Anvisa **não isenta** o importador de cumprir os demais requisitos previstos na RDC nº 563/2021, [RDC nº 81, de 5 de novembro de 2008](#) e demais normas aplicáveis, os quais serão avaliados no processo de importação pela GGPAF, área técnica responsável pela avaliação e liberação sanitária de produtos importados.

Por fim, reitero que, de acordo com o art. 9º da RDC nº 563/2021, 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.

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



Documento assinado eletronicamente por **Alex Machado Campos, Diretor**, em 19/11/2021, às 14:13, 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 **1674715** e o código CRC **5296E438**.