

VOTO Nº 98/2021/SEI/DIRE5/ANVISA

Processo nº 25351.907338/2021-78

Expediente nº **1313897/21-3**

Analisa a solicitação de autorização, em caráter excepcional, para importação do medicamento **Cellcept (micofenolato de mofetila)** na forma farmacêutica injetável, sem registro na Anvisa

Requerente: Hospital Samaritano de Higienópolis

Área responsável: Quinta Diretoria

Relator: Alex Machado Campos

1. Relatório

Trata-se de pleito da Esho Empresa de Serviços Hospitalares (Hospital Samaritano Higienópolis), CNPJ 29.435.005/0099-32, recebido em **16/03/2021**, que solicita autorização, em caráter excepcional, para importação de **200 frascos-ampola (50 caixas com 4 ampolas de 20 ml) do medicamento injetável Cellcept (micofenolato de mofetila) 500 mg, sem registro na Anvisa**, fabricado pelo Laboratório Roche Diagnostics GmbH., localizado na Alemanha. O produto será importado pela empresa BH Swiss S/A.

A requerente informa que o medicamento é utilizado na profilaxia da rejeição no transplante de órgãos e tecidos, e na doença do enxerto contra o hospedeiro em pacientes submetidos a transplante de células-tronco hematopoieticas.

Informa que o micofenolato de mofetila é utilizado por via oral em três doses diárias. Entretanto, justifica a necessidade da forma farmacêutica injetável visto que, muitas vezes, durante o processo de transplante, o paciente não consegue tomar os comprimidos ou seu intestino fica tão debilitado pela quimioterapia que não consegue absorver o medicamento. Afirma, ainda, que assume todas as responsabilidades pelo uso do medicamento.

No processo constam os seguintes documentos:

- Carta de solicitação de autorização excepcional (1370783);
- Registro do Produto no País de Origem (1370786) - este documento será desconsiderado nesta análise visto que se refere a outro medicamento;
- Extrato de Licença de Importação LI 21/0679036-0, registro em 11/03/2021 (1370794);**
- Fatura (1370794);

- Relatório Técnico (1370802);
- Carta com informações técnicas sobre o produto (1370805);
- Bula do Produto (1370809); e
- Comprovante de registro do produto no País de Origem (1371349).

2. Análise

Para subsidiar a decisão foram consideradas as manifestações da Gerência-Geral de Medicamentos e Produtos Biológicos (GGMED) e da Gerência-Geral de Portos, Aeroportos, Fronteiras e Recintos Alfandegados (GGPAF).

A GGMED (1374902) esclarece que o referido medicamento na forma farmacêutica injetável não possui registro válido na Anvisa e, portanto, a área não possui subsídios técnicos para avaliação da qualidade, segurança e eficácia do medicamento. Complementa que foi encontrado o registro no Brasil do medicamento Cellcept (micofenolato de mofetila 500 mg) na forma farmacêutica de comprimido revestido, da empresa Produtos Roche Químicos e Farmacêuticos S.A.

Por sua vez, a GGPAF, na Nota Técnica nº 75/2021/SEI/PAFME/GCPAF/GGPAF/DIRE5/ANVISA (1389215), explica que no Brasil, as importações de bens e produtos sujeitos ao controle sanitário são reguladas pela Resolução da Diretoria Colegiada - 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. Cita também a RDC nº 383, de 12 de maio de 2020, que dispõe sobre a importação para unidade hospitalar ou estabelecimento de assistência à saúde, categoria na qual se enquadra a Esho Empresa de Serviços Hospitalares S.A., conforme descrição das atividades econômicas dispostas no Cadastro Nacional de Pessoa Jurídica, sob número 29.435.005/0099-32.

A RDC 383/2020 estabelece que, para a importação de produtos sujeitos à vigilância sanitária, deve ser apresentada a regularização do produto na Anvisa ou autorização pelo Diretoria Colegiada, para a importação em caráter excepcional de produto não regularizado na Agência, portanto, para os casos em que não há o cumprimento das exigências e requisitos sanitários dispostos na legislação, como a ausência de regularização do produto, caso do pleito em análise, os pedidos de importação em caráter excepcional são analisados e concedidos pela Diretoria Colegiada da Anvisa, nos termos do artigo 4º da [RDC nº 383, de 12 de maio de 2020](#). Portanto, o pleito em exame será analisado à luz de tal dispositivo.

A GGPAF orienta que, caso haja a concessão da autorização para importação excepcional, o importador deve anexá-la ao dossiê da LI no Sistema Visão Integrada e módulo Anexação Eletrônica de Documentos (Vicomex), de modo que seja procedida a análise com vistas à liberação sanitária da importação. Além disso, o processo de importação deve ser instruído com os documentos constantes do artigo 3º da Resolução RDC nº 383, de 2020, no que couber.

A importação direta por unidade hospitalar ou estabelecimento de assistência à saúde deverá ser precedida de registro de Licenciamento de Importação no Siscomex, conforme §1º, Art. 1º, da referida Resolução. Também deve ser apresentada, formalmente, a

petição para a fiscalização sanitária para importação por meio do Peticionamento Eletrônico para Importação - PEI, conforme instruções dispostas na Cartilha do Peticionamento Eletrônico de Importação, disponível em <https://www.gov.br/anvisa/pt-br/centraisdeconteudo/publicacoes/portos-aeroportos-e-fronteiras>.

Segundo as Diretrizes para o Diagnóstico, Profilaxia e Tratamento de Doença do Enxerto contra Hospedeiro Aguda, do Consenso Brasileiro de Transplante de Célula Tronco Hematopoietica (TCTH), o micofenolato de mofetila (MMF) apresenta atividades antibacterianas, antifúngicas, antivirais e antitumorais, além da função imunossupressora. Este medicamento está incluído entre os recomendados para a profilaxia da doença do enxerto contra hospedeiro aguda (DECHa).

Apurou-se também que o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas sobre Imunossupressão no Transplante Hepático em Adultos preconiza que a terapia padrão para a profilaxia da rejeição de órgãos pós-transplante hepático é o ICN, tipicamente o tacrolimo ou ciclosporina, adicionado ou não de micofenolato de mofetila (MMF) ou micofenolato de sódio (MFS), de everolimo e de corticosteroide. Em consulta ao site da Agenzia Europea di Medicamenti (EMA) foi encontrado o registro do medicamento Cellcept, o qual traz a bula da apresentação na forma farmacêutica pó para concentrado para solução para infusão.

Adicionalmente, cito o posicionamento da Gerência-Geral de Inspeção e Fiscalização Sanitária (1010203) em processo similar, no qual consta que o não atendimento à solicitação de excepcionalidade pode comprometer o tratamento dos pacientes, uma vez que não há disponibilidade de medicamentos com o princípio ativo micofenolato de mofetila na forma farmacêutica injetável e que, apesar da disponibilidade do medicamento na forma farmacêutica comprimidos, o hospital informa que a formulação injetável é fundamental para o tratamento dos pacientes.

Cumpre reportar, ainda, a informação prestada pela Gerência de Inspeção e Fiscalização de Medicamentos e Insumos Farmacêuticos (GIMED) no Processo 25351.933093/2020-53 (1219466), qual seja: a Autoridade Suíça Reguladora de Medicamentos, Swissmedic, está investigando a empresa BH Swiss SA, distribuidora suíça que fornecerá o produto objeto do presente pedido ao Hospital Samaritano Higienópolis. De acordo com a autoridade reguladora da Suíça, a empresa revendedora do Defibrotide forneceu medicamento falsificado para dois hospitais no Brasil, CHN (Complexo Hospitalar de Niterói) e Hospital Pequeno Príncipe de Curitiba (processo SEI 25351.918262/2020-25).

Entretanto, em que pese tal fato, é precipitado adotar como premissa a ideia de que qualquer produto oriundo daquela empresa esteja igualmente maculado com nota de falsificação. Nesse sentido, cumpre esclarecer que as condições da importação, neste caso, são diferentes daquelas da importação do Defibrotide.

Seguem os esclarecimentos: **a)** a substância ativa do medicamento Cellcept, a ser importado, não é o Defibrotide (a que se refere a falsificação indicada), mas o micofenolato de mofetila; **b)** a importação do medicamento falsificado Defibrotide foi intermediada por uma empresa de assessoria de comércio internacional denominada Marazis Assessoria em Importação, Exportação e Serviços de Intermediação Ltda (Medic Pharma), que não tinha autorização para essa atividade e cujas atividades foram interditadas cautelarmente pela Anvisa por meio da Resolução - RE nº 1.753, de 2 de junho, de 2020, ao passo em que o medicamento Cellcept será importado diretamente por hospital que possui cadastro junto à Anvisa; **c)** os lotes falsificados de Defibrotide foram fornecidos à BH Swiss por uma empresa Turca, enquanto o Cellcept será fornecido pela Pierre Fabre Medicament Production SAS — Av. Du Bearn, 64320 Idron - França, que possui Certificado de Boas Práticas de Fabricação

(CBPF) vigente na Anvisa; d) o Complexo Hospitalar de Niterói, naquele incidente, adquiriu o Defibrotide utilizando a modalidade de importação pessoa física, por meio do receituário dos pacientes, o que não seria aplicável, tendo também incorrido em infração sanitária, enquanto que a presente importação requerida pela Esho Empresa de Serviços Hospitalares S.A. (Hospital Samaritano Higienópolis), vide LI 20/2573473-7, tem como parâmetro normativo a RDC nº 383/2020.

Nessa esteira, tanto a autoridade sanitária suíça como a brasileira estão investigando o caso dos produtos falsificados e adotando providências necessárias para identificar e responsabilizar os envolvidos.

Dessa feita, considerando que cabe ao importador, no contexto de importação excepcional, promover a rastreabilidade e o monitoramento do produto, responsabilizando-se pelas notificações de queixas técnicas e de eventos adversos relacionados ao seu uso, entende-se que o presente pedido pode ser acatado, desde que, em homenagem ao princípio da precaução, esta agência se acautele - em vista do incidente de falsificação aqui informado - de informações que certifiquem a confiabilidade do medicamento a ser importado. Para tanto, a importação só deve ser autorizada pela GGPAF mediante a juntada, ao dossiê da LI no Sistema Visão Integrada e no módulo Anexação Eletrônica de Documentos (Vicomex), dos seguintes documentos:

- Certificado de liberação do lote pelo "*Qualified Person*" (QP): nos países membros da União Europeia - UE, cada lote de produto acabado deve ser certificado por um QP antes ser colocado à venda ou fornecido na UE **ou para exportação**. A certificação somente pode ser realizada por um QP do fabricante e/ ou importador que são descritos na autorização do produto. "*Qualified Person*" é o termo usado para denominar pessoa qualificada responsável por garantir que cada lote individual tenha sido fabricado e analisado em conformidade com a legislação em vigor no Estado-Membro onde a certificação ocorre e de acordo com os requisitos do registro e de Boas Práticas de Fabricação (GMP). Os fabricantes envolvidos nas etapas de fabricação do medicamento localizados na UE devem ter, pelo menos, um QP. Considerando que a Pierre Fabre Medicament Production SAS, declarada como fabricante do medicamento a ser importado, está localizada na França e que o referido certificado também é emitido para os lotes exportados, o hospital deve solicitá-lo à BH Swiss.
- Certificado de análise de controle de qualidade do lote.

A exigência de tais documentos, conforme já manifestado, em homenagem ao princípio da precaução, visa resguardar a higidez da importação e a saúde dos pacientes, uma vez que a GIMED identificou recentemente casos de falsificação de medicamentos relacionados à importação direta por hospitais, clínicas e operadoras de planos de saúde e que, nesses casos, não é possível verificar a autenticidade ou qualidade do medicamentos, podendo tratar-se de produto falsificado, uma vez que a cadeia de custódia do fabricante ao hospital não é realizada por empresas regularizadas perante à Anvisa. Soma-se a isso, o fato de que a BH Swiss foi a empresa exportadora de um medicamento falsificado para o Brasil, conforme já mencionado (1219466).

Cabe ressaltar que outros dois pleitos do mesmo requerente relacionado ao mesmo medicamento e fabricante já foram aprovados pela Diretoria Colegiada da Anvisa por meio do CD_DN 68/2021, de 28/1/2021 (SEI 1320780) e do CD_DN 92/2021, de 3/2/2021 (SEI 1329934).

Assim, considerando que: a) existe justificativa técnica aceitável sobre a importância clínica do medicamento no contexto da profilaxia da rejeição no transplante de

órgãos e tecidos; b) não há outro medicamento à base de micofenolato de mofetila na forma farmacêutica injetável com registro válido na Anvisa e disponível no mercado nacional, conforme certifica a GGFIS; c) a legislação prevê a possibilidade de importação por unidade hospitalar; d) conforme consta nos autos do processo, o medicamento possui registro na agência europeia (EMA); e e) o número de unidades a ser importado (200 frascos) parece adequado ao uso próprio do hospital, entende-se que a avaliação do benefício-risco relacionada à concessão desta excepcionalidade indica que os benefícios superam os riscos.

3. Voto

Ante o exposto, considerando a relevância clínica do medicamento, a sua indisponibilidade no mercado nacional, a finalidade de uso exclusivo hospitalar e o possível impacto à saúde dos pacientes caso ele não seja importado;

Voto **FAVORAVELMENTE** à concessão da excepcionalidade para a importação, pela Esho Empresa de Serviços Hospitalares (Hospital Samaritano Higienópolis), de **200 frascos-ampola (50 caixas com 4 ampolas) do medicamento injetável Cellcept (micofenolato de mofetila) 500 mg, sem registro na Anvisa**, fabricado pelo Laboratório Roche Diagnostics GmbH., localizado na Alemanha (**Licença de Importação nº LI 21/0679036-0**).

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 81, de 5 de novembro de 2008](#), [RDC nº 383, de 12 de maio de 2020](#) 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.

Destaco ainda que, como o medicamento objeto da importação não é regularizado na Anvisa, não é possível atestar a sua qualidade, segurança e eficácia, ficando a instituição importadora responsável por avaliar o benefício-risco da utilização do medicamento em seus pacientes, incluindo o monitoramento de quaisquer eventos adversos ou queixas técnicas.

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 12/04/2021, às 16:58, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 6º, § 1º, do Decreto nº 8.539, de 8 de outubro de 2015
http://www.planalto.gov.br/ccivil_03/_Ato2015-2018/2015/Decreto/D8539.htm.



A autenticidade deste documento pode ser conferida no site <https://sei.anvisa.gov.br/autenticidade>, informando o código verificador **1391445** e o código CRC **E9C119B1**.

