

## VOTO Nº 241/2021/SEI/DIRE5/ANVISA

Processo nº 25351.922105/2021-03

Expediente nº **3420223/21-8**

Analisa a solicitação de autorização, em caráter excepcional, para importação de 208 frascos do medicamento **Buslera (Bussulfano) 60mg/10mL** sem registro na Anvisa.

**Requerente:** Fundação Antônio Prudente

**Área responsável:** GGPAF

**Relator:** Alex Machado Campos

### 1. RELATÓRIO

Trata-se de pleito da Fundação Antônio Prudente, CNPJ 60.961.968/0001-06, recebido em **04/08/2021**, que solicita autorização, em caráter excepcional, nos termos da Resolução de Diretoria Colegiada - RDC nº 488, de 7 de abril de 2021, para importação de **208 frascos do medicamento injetável Buslera (bussulfano) 60 mg/10 mL sem registro na Anvisa, fabricado pelo Laboratório Mustafa Nevzat Pharmaceuticals, localizado na Turquia, relacionado à Licença de Importação nº 21/2083989-3, de 29/07/2021 (SEI 1551290)**.

Após avaliação dos documentos enviados pela requerente para subsidiar o pleito, em 09/08/2021, foi exarada exigência (1556702) para que o interessado enviasse comprovante de registro do produto no país de origem ou no país em que seja comercializado, ou documento equivalente, nos idiomas português, inglês ou espanhol, conforme previsto no item III, do Art 4º da RDC nº 488/2021, uma vez fora anexado somente o Certificado de Registro na Turquia, no idioma desse país, com prazo de vigência expirado (1551269).

A Fundação cumpriu a exigência em 20/08/2021, encaminhando o Certificado de Registro na Turquia traduzido para o idioma inglês (1572332).

A requerente informou que o medicamento bussulfano é um agente alquilante classicamente usado em diversos protocolos de condicionamento em transplante de células-tronco hematopoiéticas (TCTH) autólogo e alogênico.

Que nos transplantes autólogos, o bussulfano é utilizado, principalmente, no protocolo BuCyE (Copelan), o que viabiliza o transplante independente da viabilidade da carmustina para o protocolo BEAM. Outro protocolo muito utilizado é o GemBuMEL (Nieto) para linfoma de Hodgkin refratário em pacientes jovens. O bussulfano também é importante no condicionamento devido à boa penetração em sistema nervoso central.

Que nos transplantes alogênicos o bussulfano é utilizado na maioria dos protocolos de condicionamento, inclusive para os transplantes haploidênticos. O TCTH haploidêntico é uma modalidade que vem sendo cada vez mais utilizada por permitir transplante de pacientes sem doador *fullmatch*. Os protocolos mais utilizados nos serviços do hospital são FluBlu RIC (Kroger), FluBuCy (Solomon), FluBuTBI MAC (Russel), FluBuTBI RIC

(Lee, Cpelan, Rambaldi), FluBuMel (Jaiswal).

Diante do exposto, o hospital considera o bussulfano uma medicação essencial e solicita que seja feita sua importação para que possa oferecer condições ideais para o transplante dos pacientes.

Para tanto, o requerente apresentou os seguintes documentos, de acordo com a RDC nº 488/2021:

- Carta da Unidade de Saúde (SEI 1551268);
- Registro no país de origem (SEI 1551269);
- Dizeres de bula (SEI 1551271);
- Certificado de Boas Práticas de Fabricação (SEI 1551272);
- Relatório Técnico-Científico (SEI 1551273; SEI 1551274);
- Evidências Científicas; e
- **Licença de Importação nº 21/2083989-3, de 29/07/2021 (SEI 1551290).**

Sem mais, passo à análise.

## 2. ANÁLISE

De acordo com a RDC nº 488/21, a importação de produtos não regularizados na Anvisa e indisponíveis no mercado nacional, destinados a uso clínico, deve ser submetida à apreciação e autorização pela Diretoria Colegiada da Anvisa, em caráter de excepcionalidade, com o envio dos seguintes documentos: I - Licença de Importação (LI); II - carta da unidade de saúde contendo a quantidade do produto a ser importado com justificativa sobre a indisponibilidade de produto equivalente no mercado nacional, conforme modelo no anexo IV; III - comprovante de registro do produto no país de origem ou no país em que seja comercializado, ou documento equivalente, nos idiomas português, inglês ou espanhol; IV - bula/ instrução de uso do produto; e V - relatório técnico científico contendo justificativa da necessidade da importação, incluindo discussão sobre a necessidade médica não atendida com os produtos registrados e disponibilizados no mercado nacional.

Portanto, todos os documentos requeridos pela norma foram apresentados pelo importador.

Ademais, para subsidiar a decisão, temos a manifestação da Gerência-Geral de Medicamentos e Produtos Biológicos (**GGMED**), da Gerência-Geral de Fiscalização e Inspeção Sanitária (**GGFIS**) e da Gerência-Geral de Portos, Aeroportos, Fronteiras e Recintos Alfandegados (**GGPAF**).

A GGMED (SEI 1553309) informou que o referido medicamento **não possui registro válido na Anvisa** e, portanto, a área não possui subsídios técnicos para avaliação da qualidade, segurança e eficácia do medicamento. Ainda, que o único medicamento registrado notificou descontinuação definitiva de fabricação.

Nesse mesmo sentido, a GGFIS (SEI 1511001) comunicou que o Laboratório Pierre Fabre notificou a Anvisa em **09/04/2020 sobre a descontinuação temporária de fabricação** do Busilvex e em **30/11/2020 sobre a descontinuação definitiva de fabricação**.

De acordo com o documento apresentado, é informado que o Grupo Pierre Fabre, representado no Brasil por Pierre Fabre Laboratórios do Brasil, não possui em seu portfólio de desenvolvimento original o medicamento Busilvex®, sendo o mesmo pertencente à empresa Otsuka Pharmaceutical Co., Ltd. Através de acordo comercial firmado entre as empresas, a

Pierre Fabre adquiriu direitos de licenciamento para registro e distribuição do medicamento na Europa e América Latina, sendo a filial brasileira a detentora do registro no Brasil.

Em dezembro de 2018, a filial brasileira recebeu através de sua matriz o comunicado feito pelo grupo Otsuka Pharmaceutical Co., Ltd, de que devido à descontinuação da linha de fabricação do medicamento na planta fabril autorizada junto a esta Agência para a fabricação do medicamento (Patheon - divisão da Thermo Fisher Scientific), a planta fabril de OSO BioPharmaceuticals Manufacturing LLC, do Grupo AMRI Pharmaceuticals, localizada em Albuquerque, Novo México, EUA, foi selecionada como novo fabricante de Busilvex® para os mercados sob responsabilidade do Grupo Pierre Fabre (Europa e América Latina).

Esclareceram que, conforme informado pela empresa Otsuka Pharmaceutical Co., Ltd, a planta fabril de OSO BioPharmaceuticals seria a única alternativa disponível para fabricação do Busilvex® para o mercado brasileiro, entretanto ao final da negociação não foi possível o acordo de fabricação com a planta fabril de OSO BioPharmaceuticals Manufacturing LLC.

Diante desta situação, deixaram claro para a Agência que a empresa Pierre Fabre do Brasil tem ciência da importância do medicamento para o mercado brasileiro e do impacto de sua descontinuação definitiva no tratamento de pacientes. Entretanto como a empresa Otsuka Pharmaceutical Co., Ltd é a detentora original do medicamento, a Pierre Fabre reitera que não pode participar diretamente da negociação com a planta fabril.

Ciente de sua responsabilidade, a Pierre Fabre Laboratórios do Brasil protocolou em 09/04/2020 Notificação de descontinuação temporária do medicamento BUSILVEX®.

Em função das negociações da Otsuka Pharmaceutical Co., Ltd e OSO BioPharmaceuticals Manufacturing LLC estarem em andamento, como forma de minimizar o desabastecimento no mercado brasileiro para o ano de 2021 a Pierre Fabre do Brasil participou de reunião com a GGFIS em 29/07/2020 na qual solicitou orientação da Anvisa quanto à possibilidade de abastecimento de Busilvex® para nosso mercado pela planta de OSO BioPharmaceuticals Manufacturing LLC (não certificada em BPF pela ANVISA), uma vez que a mesma já é fabricante para os demais países que comercializam o produto.

Conforme orientada nesta reunião, a Pierre Fabre protocolou na DIRE4 a solicitação de excepcionalidade de importação de Busilvex® em 06/08/2020. Esta petição foi aprovada pela Diretoria Colegiada em 08/09/2020, por unanimidade, nos termos do voto da relatora Diretora Meiruze Souza Freitas, sob o processo nº 25351.926769/2020-52, expediente nº 865652/20-5 – Voto nº 175/2020/SEI/DIRE4/Anvisa (SEI 1124854), que aprovou a importação, em caráter excepcional.

Ato contínuo, a Pierre Fabre informou que encaminhou imediatamente à Otsuka Pharmaceutical Co a aprovação para importação excepcional concedida pela ANVISA com intenção de dar suporte às negociações em andamento com a empresa OSO BioPharmaceuticals Manufacturing LLC. Entretanto, em novembro/2020, foram informados oficialmente de que a planta não terá condições de fabricar em definitivo o medicamento para o mercado brasileiro.

Desta forma, informaram que, por decisão da Empresa Internacional, detentora do medicamento (Otsuka Pharmaceutical Co., Ltd), foi encerrado em definitivo o licenciamento de Busilvex para os Laboratórios Pierre Fabre do Brasil.

**Adicionalmente, foi elaborado o INFORME N° 3/2020/SEI/GIMED/GGFIS/DIRE4/ANVISA 1511074, sobre RISCO DE DESABASTECIMENTO do medicamento BUSILVEX, princípio ativo Bussulfano,** o qual, seguido de ciclofosfamida (BuCy2), é destinado como tratamento condicionante antes do transplante convencional de células progenitoras hematopoiéticas (TCPH), em doentes adultos, sempre que a combinação seja considerada a melhor opção disponível. O Busilvex®, seguido de ciclofosfamida (BuCy4) ou melfalano (BuMel), é destinado como tratamento condicionante antes do transplante convencional de células progenitoras hematopoiéticas em

doentes pediátricos. Conclui-se que se trata de medicamento único no mercado com o princípio ativo bussulfano, portanto com ALTO DE RISCO DE IMPACTO PARA A SAÚDE PÚBLICA pela indisponibilidade do medicamento.

Complementarmente, a Anvisa recebeu da Sociedade Brasileira de Linfoma e Leucemia - Abrale manifestação diante deste cenário. Pontuaram que, caso de fato não haja nenhuma medida para impedir a interrupção do acesso ao bussulfano, se tornará inviável realizar qualquer Transplante de Medula Óssea no país, seja este adulto ou pediátrico. Informou que em 2019, conforme dados do Registro Brasileiro de Transplantes (RBT - Ano XXV Num. 4 Jan/Dez de 2019), foram realizados 3.805 transplantes de medula óssea em adultos (entre alogênicos e autólogos) e 534 pediátricos (vide páginas 14 e 16 respectivamente da publicação, que pode ser acessada por meio deste link <https://site.abto.org.br/publicacao/rbt-2019/>). Reiteram que sem o bussulfano, nenhum destes procedimentos teria sido realizado, o que poderia significar um desfecho negativo – podendo levar até mesmo à morte - no processo terapêutico dos pacientes onco-hematológicos com diagnósticos de doenças como a leucemia mielóide crônica que tem o indicativo do TCTH.

Diante disso, a Anvisa emitiu o Ofício nº 3317/2020/SEI/GADIP-CG/ANVISA, que comunicou à Secretaria de Atenção Especializada à Saúde (SAES) do Ministério da Saúde sobre a situação de desabastecimento do medicamento.

Em 06/01/2021, a Anvisa recebeu comunicado conjunto da SBTMO (Sociedade Brasileira de Transplante de Medula Óssea) e da SOBOPE (Sociedade Brasileira de Oncologia Pediátrica), informando a perspectiva de iminente desabastecimento do bussulfano, solução injetável para perfusão 6 mg/mL, fato que inviabilizaria a realização de transplantes de medula óssea no país (SEI 1289825).

Em 08/01/2021, foi realizada reunião entre Anvisa e Pierre Fabre do Brasil, na qual a empresa apresentou nova estratégia para abastecimento do mercado brasileiro, e informou que peticionaria nova excepcionalidade para solucionar o caso. O pleito foi aprovado e a empresa devidamente informada em 04/02/2021 pelo Ofício nº 4/2021/SEI/DIRE4/ANVISA, no qual constam as ações que deveriam ser adotadas pela empresa para a realização de importação excepcional.

Nessa esteira, a empresa Pierre Fabre do Brasil Ltda., detentora do registro do medicamento Busilvex no Brasil, solicitou autorização para importação excepcional de **1.700 caixas com 8 frascos cada (total de 13.600 frascos)** do medicamento fabricado pela Baxter Oncology GmbH com rotulagem em idioma inglês, o qual foi aprovado pela Diretoria Colegiada da Anvisa por meio do CD\_DN 74/2021, 1º/2/2021 (SEI 1320409).

Também foi aprovada pela Diretoria Colegiada da Anvisa, por meio do CD\_DN 137/2021, de 22/2/2021 (SEI 1344906), a autorização para importação, em caráter excepcional, pela empresa Laboratórios Pierre Fabre do Brasil Ltda., de mais **300 caixas do medicamento Busilvex**, fabricado pela Baxter Oncology GmbH.

Diante das informações apresentadas, a GGFIS informou que há cenário com alto risco de desabastecimento de medicamentos à base de bussulfano no Brasil devido à descontinuação definitiva de fabricação do medicamento Busilvex, único no mercado com o referido princípio ativo e que, quando há indisponibilidade de um medicamento de extrema importância para o mercado, é possível a utilização do instrumento de importação excepcional, que pode ser solicitada à Anvisa.

A GGPAF (SEI 1411083), por sua vez, ressaltou que, no Brasil, as importações de bens e produtos sujeitos ao controle sanitário são reguladas pela Resolução - 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; acentuou, ainda, que a RDC nº 488, de 7 de abril de 2021, que dispõe sobre a importação de produtos sujeitos à vigilância sanitária por unidade de saúde, para seu uso exclusivo, estabelece que, para a importação de produtos sujeitos à vigilância sanitária, deve ser apresentado comprovante da regularização do produto na Anvisa ou, no caso de produto não regularizado, autorização da Diretoria Colegiada ou da Diretoria relatora, conforme o caso, para a importação em caráter excepcional. Ressaltou que o importador em questão pode ser enquadrado como "unidade de saúde", conforme descrição das atividades econômicas dispostas no Cadastro Nacional de Pessoa Jurídica.

A GGPAF informou, ainda, que, 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 488/2021. Portanto, o pleito em exame foi analisado à luz de tal dispositivo, conforme requerido pela unidade de saúde.

Assim, considerando que: a) a requerente apresentou justificativa técnica sobre a importância clínica do medicamento; b) restou demonstrada a indisponibilidade de medicamento contendo bussulfano no mercado nacional; c) a legislação - RDC 488/21 - prevê a possibilidade de importação por unidade hospitalar; d) consta nos autos do processo o registro do medicamento no país de origem (Turquia); e) há alto risco de impacto para a saúde pública pela indisponibilidade do medicamento; e f) a requerente declarou que o número de unidades a ser importado será para uso exclusivo do hospital, entende-se que os benefícios superam os riscos na concessão da excepcionalidade ora em deliberação.

### 3. VOTO

Ante o exposto, voto **FAVORAVELMENTE** à autorização para a importação, pela Fundação Antônio Prudente, em caráter excepcional, de **208 frascos do medicamento injetável Buslera (bussulfano) 60 mg/10 mL sem registro na Anvisa, fabricado pelo Laboratório Mustafa Nevzat Pharmaceuticals, localizado na Turquia, relacionado à Licença de Importação nº 21/2083989-3, de 29/07/2021 (SEI 1551290)**, ou a que vier substituí-la, desde que observada a manutenção quanto às informações apreciadas no presente Voto.

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 06/09/2021, às 20:17, 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](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 **1582930** e o código CRC **8E0440BA**.

---

Referência: Processo nº 25351.922105/2021-03

SEI nº 1582930