

VOTO Nº 247/2021/SEI/DIRE5/ANVISA

Processo nº 25351.925653/2021-87

Analisa a proposta de abertura de processo regulatório, com isenção excepcional de AIR e CP, e de Resolução da Diretoria Colegiada 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: 2.4 Controle sanitário de importação

Relator: Alex Machado Campos

1. **RELATÓRIO**

Trata-se da análise de proposta de abertura de processo regulatório e de Resolução da Diretoria Colegiada 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

Na atual grave crise sanitária em que o Brasil se encontra devido à pandemia de COVID-19, com elevada pressão sobre o sistema de saúde e iminente risco de falta de insumos necessários ao país para o tratamento clínico dos pacientes acometidos pela doença, foi necessária a adoção de diversas ações regulatórias urgentes para salvar vidas.

Neste contexto, foram editadas Resoluções como a RDC nº 483, de 2021, para atender a necessidade do país em momento crítico da pandemia, dada a gravidade da situação relacionada à escassez de medicamentos e dispositivos médicos utilizados nos ambientes hospitalares para tratamento de pacientes acometidos pela COVID-19, em especial aqueles utilizados na sedação e anestesia. Tratou-se, portanto, de esforço da Anvisa para ampliar a oferta de medicamentos e dispositivos médicos identificados como prioritários para uso em serviços de saúde, em virtude da emergência de saúde pública relacionada ao SARS-CoV-2.

Por sua vez, a RDC nº 488, de 2021, apesar de editada durante a pandemia, é uma norma perene e ordinária que regulamenta a importação de produtos sujeitos à vigilância sanitária por unidade de saúde, para seu uso exclusivo, desde que indisponíveis no mercado nacional.

Portanto, são Resoluções que visam garantir o acesso da população e dos serviços de saúde a produtos cuja disponibilidade esteja reduzida ou mesmo ausente, desde que sejam cumpridos critérios sanitários mínimos, de acordo com cada caso específico.

Nesse cenário de desabastecimento de produtos essenciais no enfrentamento à

pandemia, a Anvisa teve conhecimento, nos últimos dias, sobre uma iminente escassez de produtos à base de imunoglobulina humana em nosso país. Ao avaliar a situação, o que se verifica é 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 importante na doação de plasma humano, o que ocasionou uma redução na produção e oferta de imunoglobulina humana em diversos países, inclusive no Brasil.

Portanto, a proposta ora em deliberação é mais uma proposta normativa com o objetivo de aprimorar disposições extraordinárias e temporárias em vigor para orientar a atuação sanitária desta Agência no contexto das consequências do surto decorrente do novo coronavírus (SARS-CoV-2), visando a cumprir o seu papel precípua no âmbito do Sistema Único de Saúde - SUS, garantindo o acesso a medicamentos e protegendo a saúde da população, por meio de sua intervenção nos riscos de agravos à saúde.

Conforme mencionado no Formulário de Abertura de Processo de Regulação (1594236), a condição processual será pela dispensa de Análise de Impacto Regulatório e de Consulta Pública, considerando se tratar de processo para enfrentamento de situação de urgência.

A Gerência de Processos Regulatórios, por meio do Despacho nº 357/2021/SEI/GPROR/GGREG/DIRE3/ANVISA, 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 e de CP 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, no caso em concreto, aplica-se o disposto no Parágrafo único do art. 31 da Portaria nº 162, de 2021, e no art. 17 da Orientação de Serviço nº 96, de 2021, que prevê a deliberação concomitantemente, nos casos de urgência, acerca da proposta de abertura de Processo Administrativo de Regulação e da proposta de instrumento regulatório.

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. O medicamento está contemplado no Componente Especializado da Assistência Farmacêutica do Ministério da Saúde.

A Imunoglobulina Humana é obtida a partir do tratamento adequado e específico do plasma humano, por meio do qual se obtêm 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) distúrbios imunológicos e inflamatórios: utilizada no controle de distúrbios imunológicos e inflamatórios específicos, 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 virais.

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 seqüela irreversível, não havendo medicamento equivalente terapêutico disponível no mercado nacional.

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

As seguintes imunoglobulinas 5g encontram-se registradas na Agência: Blauimuno® e Imunoglobulin®, da Blau Farmacêutica; Flebogamma® e Gamunex®, da Grifols Brasil; Igvena®, da Kedrion Brasil Distribuidora de Produtos Hospitalares LTDA.; Intratect® e Pentaglobin®, da Biotest Farmacêutica Ltda.; Octagam® e Panzyga®, da Octapharma; Sandoglobulina®, da CLS Behring; e Tegeline®, da LFB - Hemoderivados e Biotecnologia.

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.

De acordo com a Nota Técnica nº 438/2021/SEI/GIMED/GGFIS/DIRE4/ANVISA (1585151), a Gerência Geral de Inspeção e Fiscalização Sanitária (GGFIS) informou que, 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 desses produtos passaram a informar à Anvisa dados relativos à produção, estoque e venda. A partir dos dados disponíveis, a GGFIS forneceu informações referentes ao estoque de imunoglobulina no Brasil.

A área técnica ressaltou que **a imunoglobulina humana é um produto essencial para a manutenção da vida de pacientes**. A falta do referido medicamento para as doenças relacionadas à imunodeficiência primária leva ao comprometimento da resposta imunológica com conseqüente aumento risco de infecções graves, risco de internação e óbitos. Para as doenças imunomoduladas não responsivas a outras modalidades de tratamento, a terapia com imunoglobulina é a última alternativa para evitar risco de morte ou seqüela irreversível.

A GGFIS também considera que ponderações sobre o desabastecimento de medicamentos, com base nos números constantes do Painel de monitoramento do abastecimento nacional de medicamentos de interesse ao enfrentamento à COVID-19, podem não ser suficientes para análise do mercado. A justificativa para tal reside no fato de que esses medicamentos já podem ser considerados sob risco iminente de desabastecimento, tendo em vista estarmos em um cenário de pandemia no país. Ainda, os dados do painel têm uma defasagem de 7 dias. Assim, é arriscado embasar a tomada de decisão sobre o abastecimento de medicamentos tão essenciais em dados que podem não refletir o cenário real.

Por fim, ressaltou a área que, ainda que o cenário não indique o desabastecimento desses medicamentos, a dificuldade de coleta de plasma humano devido à pandemia pode impactar na fabricação e disponibilidade desses produtos. Por fim, a GGFIS informou que desconhece o quantitativo de estoque das entidades de saúde pública e privada para entender possíveis gargalos que possam impactar no suprimento da demanda nacional. Logo, para que não haja um déficit no país, é necessário levar em consideração não só a capacidade produtiva, mas também logística adequada para reagir de prontidão. Como é desconhecida a quantidade de medicamento consumida, a logística necessária para suprir

cada cidade ou Estado e, por fim, como se dará a pandemia nos próximos meses, torna-se difícil entender o impacto no possível desabastecimento do país.

Ainda referente ao cenário de abastecimento nacional, o Informe nº 3/2021/SEI/GIMED/GGFIS/DIRE4/ANVISA (SEI 1580681), de maio de 2021, reporta a notificação de descontinuação do Imunoglobulin®, da Blau Farmacêutica S.A. A empresa relatou que enfrenta dificuldades para adquirir o produto biológico em razão da pandemia e que, na manutenção deste cenário, não há data prevista para a reativação da fabricação. No referido informe consta também que a empresa CSL notificou a descontinuação de fabricação do medicamento Sandoglobulina em 17/12/2020, e justificou que em razão da pandemia de Covid-19 e das medidas de distanciamento social, os volumes de plasma humano coletados foram reduzidos drasticamente, o que impactou na oferta do produto. De acordo com o laboratório, está prevista a reativação de fabricação da Sandoglobulina em abril de 2022.

O Informe conclui que há risco de desabastecimento de mercado de medicamentos à base imunoglobulina.

Para levantar mais subsídios acerca do cenário de desabastecimento de imunoglobulina, a Quinta Diretoria reuniu-se com as empresas detentoras de registro dos produtos. Houve concordância por parte das empresas do setor que, em função da pandemia, houve uma diminuição dos doadores de plasma, o que acarretou a redução da oferta do medicamento e aumento do risco de desabastecimento do produto, conforme manifestações constantes no Processo SEI nº 25351.924690/2021-78.

A Associação Nacional de Hospitais Privados encaminhou o Ofício Anahp N° 032_2021, o qual reporta que a maioria dos hospitais associados tem relatado problemas para aquisição de imunoglobulina (SEI 1584713). Ressalta que a imunoglobulina não é fabricada no Brasil e os fornecedores que comercializam o produto em território nacional também estão com dificuldades para obter o plasma e, conseqüentemente, abastecer as instituições hospitalares.

Outrossim, a Associação Brasileira de Planos de Saúde (ABRAMGE) também relatou o desabastecimento de imunoglobulina, pelos mesmos motivos já expostos.

Assim, em razão do risco de desabastecimento do produto, a Anvisa tem recebido pedidos de importação excepcional por hospitais e planos de saúde, os quais foram protocolados tendo como embasamento regulatório a RDC nº 488, de 2021.

Contudo, após avaliação inicial dos pedidos, verificou-se que as normativas hoje vigentes que tratam da importação de medicamentos em caráter excepcional (RDC nº 203/2017, RDC nº 483/2021 e RDC nº 488/2021) não se aplicam ao caso específico da imunoglobulina, conforme a seguir discutido.

A RDC nº 203, de 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 apenas 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 unidades de saúde, principais demandantes do produto neste momento, não poderiam se valer dos critérios da RDC nº 203, de 2017, para importação de imunoglobulina não regularizada no país.

Por sua vez, a RDC nº 483, de 2021, em que pese ser uma norma editada no contexto da pandemia, foi elaborada, principalmente, com o objetivo de minimizar o risco de desabastecimento dos medicamentos utilizados para intubação orotraqueal (IOT), produtos

essenciais no tratamento de pacientes acometidos pela COVID-19 e cujo abastecimento nacional ficou comprometido no contexto da pandemia. Ao avaliar-se a possibilidade de inclusão da imunoglobulina humana no rol de produtos contemplados por esta Resolução, verificou-se que existem aspectos da norma que precisariam ser ajustados para contemplar as particularidades de um medicamento hemoderivado. Nessa seara, destaca-se que a RDC nº 483, de 2021, permite a importação de medicamentos não regularizados no Brasil por órgãos e entidades públicas e privadas. No entanto, por se tratar de produto bastante específico e usado apenas em ambiente hospitalar, entende-se que sua importação deve ser restrita às unidades de saúde, além do Ministério e secretarias de saúde, não sendo apropriada a importação por empresas para comercialização no Brasil, a fim de que se mantenha um cenário mais restrito e controlado de importação e uso, conforme as necessidades específicas de cada unidade ou secretaria de saúde.

Já a RDC nº 488, de 2021, dispõe sobre a importação de produtos sujeitos à vigilância sanitária por unidade de saúde, para seu uso exclusivo. Apesar de os pedidos de importação da imunoglobulina submetidos à Anvisa terem sido instruídos de acordo com esta normativa, trata-se de norma perene e não específica ao período de pandemia, ao passo que o desabastecimento do produto neste momento está intimamente relacionado ao cenário pandêmico. Ademais, esta Resolução permite a importação de produtos regularizados em qualquer país, desde que seja apresentado o comprovante de registro no referido país. No entanto, tratando-se de um produto hemoderivado, com suas particularidades relacionadas à qualidade e à segurança, entende-se ser prudente limitar a relação de países de regularização dos produtos a serem importados para o Brasil, de acordo com as autoridades sanitárias definidas pelo legislador, ao editar a Lei nº 14.124, de 2021, além das 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). Outro aspecto relevante não constante na RDC nº 488, de 2021, se refere à necessidade de comprovação do cumprimento das Boas Práticas de Fabricação (BPF).

Por fim, cabe destacar 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. De acordo com esta norma, é de responsabilidade do INCQS realizar as avaliações e emitir os documentos relacionados à liberação de lotes de hemoderivados com objetivo de consumo no país e/ou exportação. Portanto, considerando-se que a imunoglobulina é um produto hemoderivado, faz-se necessário incorporar os aspectos da liberação de lotes do produto em qualquer proposta normativa que trate da sua importação e uso. Esta Resolução ainda estabelece que os lotes de hemoderivados importados somente poderão ser liberados para uso no Brasil após emissão, pelo INCQS, do certificado de liberação de lote.

Diante dessa normativa, foi realizada reunião com o INCQS, na qual o Instituto informou não ser possível a liberação de lotes de hemoderivados a partir de análise documental, dada a criticidade dos aspectos técnicos desse produto, por se tratar de um medicamento obtido a partir do sangue, em que a qualidade deve ser avaliada laboratorialmente. Dessa forma, o INCQS encaminhou à Anvisa a relação de documentos e amostras necessárias ao Instituto (1595662) para liberação de lotes de imunoglobulina previamente ao seu uso no Brasil.

Considerando o exposto, destaco os principais aspectos da proposta:

i) 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;

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 por uma das autoridades sanitárias internacionais elencadas no art. 16 da Lei nº 14.124, de 10 de março de 2021;

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 proposta;

vi) A análise e anuência do processo de importação ficarão restritas à verificação da documentação estabelecida na norma, pela área responsável pela anuência do Licenciamento de Importação;

vii) Os lotes de imunoglobulina humana importados somente poderão ser destinados ao uso após liberação pelo INCQS, nos termos da RDC 58, 2010;

viii) Definição das responsabilidades do importador e da Anvisa;

ix) Os pedidos já protocolados e pendentes de decisão da Anvisa, que se enquadrarem nos critérios da norma ora em deliberação, serão avaliadas nos seus termos;

x) A Resolução tem validade até 31 de dezembro de 2021.

Portanto, entende-se que os riscos potencialmente envolvidos com a importação de produtos não regularizados no Brasil poderão ser mitigados com as estratégias de controle dispostas na norma, como: i) necessidade de apresentação de comprovante de registro e de certificação de BPF por uma lista pré-definida de países; ii) estabelecimento de ações de monitoramento durante o uso do produto no país; e iii) análise documental e laboratorial de todos os lotes importados pelo INCQS, com sua liberação previamente ao uso pela população.

A fim de reforçar o entendimento quanto ao perfil de segurança do produto, a Quinta Diretoria consultou a Gerência Geral de Monitoramento de Produtos Sujeitos à Vigilância Sanitária (GGMON), que se manifestou por meio da Nota Técnica nº 65/2021/SEI/GFARM/GGMON/DIRE5/ANVISA (1594932). O documento aponta que foram identificadas 126 notificações de eventos adversos à imunoglobulina humana normal. As informações a seguir foram extraídas do sistema VigilLyze na data de 10/09/2021 e referem-se às notificações brasileiras: cefaleia (14%), náusea (14%) e dispneia (13%). Do total das notificações recebidas, 53% dos eventos foram classificados como graves, sendo 23% relacionados a causa ou prolongamento de hospitalização e 4% fatais.

A área técnica concluiu que a análise aponta que o perfil de segurança de imunoglobulina humana normal no país acompanha o perfil de segurança em outros países signatários da OMS e ressaltou que medidas sanitárias excepcionais requerem maior atenção no monitoramento. A GGMON entende que, assim como realizadas para outros medicamentos autorizados para importação excepcional, notadamente os elencados pela RDC 483/2021 e atualizações, ações de comunicação de risco deverão ser adotadas oportunamente com vistas a prevenir eventos adversos e gerenciar riscos.

Sobre esse aspecto, destaca-se que a proposta normativa ora em deliberação estabelece que caberá ao importador adotar as devidas ações de mitigação de risco, a fim de contribuir com a segurança dos usuários e profissionais de saúde que utilizarão o produto.

Diante do exposto, nota-se a necessidade de regulamentação específica, editada em caráter urgente e temporário, para suprir a deficiência de abastecimento no mercado nacional de produto essencial para utilização clínica. Trata-se, portanto, de um problema de saúde pública que deve ser resolvido rapidamente para evitar graves riscos à saúde da população.

Importante ressaltar que o processo excepcional de importação não constitui obstáculo à atuação desta Agência Reguladora na fiscalização e monitoramento dos produtos em uso no país, podendo adotar, a qualquer tempo, as medidas de restrição que se fizerem necessárias.

Por fim, destaca-se o compromisso da Anvisa em priorizar e acompanhar todas as operações do processo legítimo de internalização e monitoramento de medicamentos essenciais no enfrentamento à pandemia, de modo a possibilitar maior disponibilidade desses produtos à sociedade brasileira.

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 iminente 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 caracterizam a urgência das providências pertinentes por parte desta ANVISA, é insofismável que a situação hoje vivenciada em razão da redução de oferta de imunoglobulina humana é justificativa, por si só suficiente, para atrair a aplicação do previsto no parágrafo único do art. 4º do Decreto nº 10.139, de 2019.

A Procuradoria Federal junto à Anvisa se manifestou por meio do Parecer n. 00034/2021/GAB/PFANVISA/PGF/AGU (1600765), no qual conclui que a proposta encontra devidos fundamentos constitucional e legal, ressalvados apenas os apontamentos de índole formal descritos nos itens 40 e 44 da manifestação jurídica que, se acolhidos, permitem a conclusão no sentido da existência de adequado fundamento jurídico para submissão da matéria à elevada consideração da ilustre Diretoria Colegiada desta Casa para deliberação. Nesse aspecto, ressalto que todos os apontamentos da Procuradoria foram acatados na minuta ora em deliberação.

3. VOTO

Diante do exposto, considerando os esforços de todos os atores envolvidos para 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, **VOTO PELA APROVAÇÃO** da proposta de abertura de processo regulatório, com dispensa de AIR e de CP, e pela **APROVAÇÃO** da minuta de Resolução da Diretoria Colegiada - RDC 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.



Documento assinado eletronicamente por **Alex Machado Campos, Diretor**, em 15/09/2021, às 12:48, 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 **1597706** e o código CRC **002AE8AA**.

Referência: Processo nº 25351.925653/2021-87

SEI nº 1597706