

## VOTO Nº 229/2021/SEI/DIRE2/ANVISA

'Processo nº 25351.932815/2021-33

Expediente nº 6676922/21-5

Analisa a solicitação de autorização de aprovação excepcional para apresentação de termo de compromisso para estudo de bioequivalência para aprovação do pós registro de alteração de excipiente .

Área responsável: GGMED/DIRE2

Relator: Meiruze Sousa Freitas

### 1. Relatório

Cuida-se do pedido realizado pela empresa Aspen Pharma referente à autorização excepcional para apresentação de termo de compromisso para estudo de bioequivalência exigido para a aprovação de alteração maior de excipiente para o produto Purinethol (mercaptopurina).

O PURINETHOL está classificado como medicamento de referência, único no mercado, indicado para leucemia aguda em adultos e crianças.

O requerente informou que, diante do encerramento da fabricação do amido oxidado aprovado para a formulação do produto, o fabricante do medicamento Excella GmbH & Co. KG (Alemanha) mapeou em 2016 a necessidade de alteração qualitativa do agente aglutinante do tipo CD90 para o tipo MD 87 (SEI 1685490).

Consta ainda na solicitação que a mudança foi classificada pela agência reguladora europeia EMA como alteração menor do tipo IB, não requerendo aprovação de estudo de bioequivalência, o que permitiu a implementação do novo excipiente a partir de 2018. Dados de farmacovigilância demonstraram que o PURINETHOL com o novo tipo de amido, atualmente comercializado em cerca de 48 países, segue sem reclamações de mercado ou intercorrências, mantendo o mesmo perfil de segurança. Em contrapartida, de acordo com os critérios da RDC nº 73/2016, a mudança foi classificada no Brasil como mudança maior de excipiente, requerendo estudo de bioequivalência (BE).

Diante do requerimento normativo brasileiro, a empresa iniciou a contratação do centro Sefar em maio de 2019 para realização de bioequivalência e, desde então, tem encontrado dificuldades para a finalização do estudo. Em junho e julho de 2021, a empresa realizou reunião com a CETER e com a GQMED, sendo orientada a protocolar ampliação de prazo de validade do produto para continuidade de estudo de BE, paralelamente à submissão da alteração maior de excipiente. Os expedientes nº 3414765219 e nº 3414758216 foram protocolados pela Aspen Pharma, juntamente com cronograma para conclusão do estudo de bioequivalência em dezembro/2021.

Diante da impossibilidade de cumprimento desse cronograma, nova reunião foi realizada com a CETER e a GQMED em 10/11/2021, com a proposição de submissão do relatório final de BE em junho/2022. Adicionalmente, a empresa informou no pedido que o

estoque de segurança do medicamento atenderia o mercado apenas até junho/2022.

Assim, a fim de subsidiar este Voto, foram solicitadas as manifestações da Gerência-Geral de Medicamentos e Produtos Biológicos (GGMED), e Gerência de Inspeção e Fiscalização Sanitária de Medicamentos e Insumos Farmacêutico (GIMED/GGFIS), que por meio das NOTAS TÉCNICAS Nº 479/2021/SEI/GGMED/DIRE2/ANVISA (1706704) e Nº 570/2021/SEI/GIMED/GGFIS/DIRE4/ANVISA (1689260) expressaram suas considerações.

## 2. Análise

Inicialmente, pontua-se os esforços envidados pelas áreas da GGMED, a saber: da Gerência de Avaliação da Qualidade de Medicamentos Sintéticos (GQMED) e Coordenação de Equivalência Terapêutica (CETER) para avaliar a mudança maior de excipiente pelo rito ordinário tão logo recebeu a comunicação em 2021.

Nesse contexto, destaca-se que, apesar do fabricante do medicamento ter mapeado a necessidade de alteração qualitativa do amido oxidado em 2016, a detentora do registro buscou a contratação de centro para o cumprimento das normativas brasileiras em 2019. Diante desse lapso temporal, foram estabelecidos acordos com a empresa para que algumas provas produzidas ainda em 2016, como estudos de estabilidade, fossem passíveis de consideração para o cumprimento dos requisitos previstos em norma para as mudanças a serem protocoladas em 2021.

Para a apresentação do estudo de bioequivalência, no entanto, a empresa tem apontado várias intercorrências, incluindo aquelas provocadas pela pandemia por SARS-CoV-2.

Conforme já assinalado pela GQMED/GGMED em parlatório, a utilização de Termo de Compromisso é prevista apenas pelas normas RDC 205/2017, que dispõe sobre procedimento especial para medicamentos indicados para doenças raras, e RDC 415/2020, que define novos critérios e procedimentos extraordinários para tratamento de petições de registro e mudanças pós-registro de medicamentos em virtude da emergência de saúde pública internacional decorrente do novo Coronavírus. Assim, o objeto desta análise não se enquadra em procedimentos extraordinários previstos em normativas atuais.

De acordo com a Resolução RDC nº 73/2016, o relatório técnico de estudo de biodisponibilidade relativa/bioequivalência é um dos documentos obrigatórios previstos para mudança maior de excipiente. Já de acordo com os procedimentos de pós registro do EMA, a mudança classificada como IB pode ter o estudo de bioequivalência isentado mediante justificativa técnica.

Deste modo, considerando que o PURINETHOL é o medicamento de referência no Brasil, sendo ainda o único no mercado com o ativo mercaptopurina para o tratamento de leucemia aguda em adultos e crianças, e que a mudança maior de excipiente foi aprovada pelo EMA, conforme assinalado pela Aspen Pharma, a GQMED se manifestou favorável ao pedido de excepcionalidade em uma perspectiva de benefício risco. No entanto, diante dos constantes atrasos no cronograma do estudo de bioequivalência e da ciência pela empresa da apresentação desta prova para regularização do produto no mercado brasileiro desde 2016, a GQMED sugeriu a aplicação de multa diária caso a empresa não submeta o relatório final do estudo de BE até junho/2022, conforme previsto pela Lei nº 6.437, de 20 de agosto de 1977, para descumprimento de atos emanados das autoridades sanitárias competentes visando à aplicação da legislação pertinente.

Adicionalmente, a GIMED/GGFIS em sua manifestação considerou que

é PROVÁVEL que haja desabastecimento de mercado com ALTO RISCO DE IMPACTO PARA A SAÚDE PÚBLICA pela indisponibilidade do medicamento PURINETHOL do laboratório ASPEN PHARMA INDÚSTRIA FARMACÊUTICA LTDA.

### 3. Voto

Diante de todo o exposto, **VOTO por APROVAR** a concessão de excepcionalidade para o medicamento PURINETHOL, condicionada à **celebração de Termo de compromisso** entre a Gerência Geral de Medicamentos e Produtos Biológicos e a empresa Aspen Pharma, para que a empresa submeta o relatório final do estudo de BE até junho/2022, incluindo neste Termo, cláusulas que impliquem multa diária, caso haja descumprimento deste ato assinado pelas partes, conforme previsto pela Lei nº 6.437, de 20 de agosto de 1977, tendo em vista o lapso temporal já decorrido para que a empresa adequasse o seu produto às normas brasileiras.

Por fim, solicito a inclusão em Circuito Deliberativo para a decisão final da Diretoria Colegiada da Anvisa.



Documento assinado eletronicamente por **Meiruze Sousa Freitas, Diretora**, em 15/12/2021, às 11:43, 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 **1707632** e o código CRC **E10AADA2**.