

VOTO Nº 78/2021/SEI/DIRE2/ANVISA

Processo nº 25351.908825/2021-58

Expediente nº 1835289/21-5

Analisa a solicitação da excepcionalidade pedido de extensão do prazo de validade de lote do produto Metalyse

Área responsável: GPBIO/GGMED

Relator: Meiruze Sousa Freitas

1. Relatório

Trata-se de solicitações de autorização, em caráter excepcional, referentes ao medicamento Metalyse® (tenecteplase), sendo:

1 - Autorização excepcional para extensão do prazo de validade dos lotes mencionados na tabela, de 24 para 30 meses; e

Produto	Lote Liofilizado	Lote acabado	Data de vencimento (Liofilizado + atual diluente)	Resultados analíticos disponíveis até o momento (vide Anexo 2)
Metalyse 40mg	901790	903211	Março/2021	18 meses
Metalyse 40mg	901790	904980	Março/2021	18 meses
Metalyse 50mg	902241	903240	Março/2021	23 meses
Metalyse 50mg	903205	905159	Maio/2021	21 meses
Metalyse 50mg	904456	906749	Julho/2021	19 meses

2 - Autorização para não reembalar o produto Metalyse, por se tratar de medicamento restrito de uso hospitalar. A empresa também propõe que não seja realizada uma nova etapa de embalagem desses lotes e que apenas os clientes que entrarem em contato para devolução dos lotes em questão (em decorrência da expiração do prazo de validade), sejam comunicados dessa possível extensão de prazo por mais 6 meses. Esta proposta se baseia no fato de que Metalyse é utilizado apenas por profissionais de saúde treinados para a administração do medicamento em ambiente pré-hospitalar (ambulâncias/SAMU) e hospitalar.

2. Análise

A BOEHRINGER INGELHEIM DO BRASIL QUÍMICA relata que em Novembro de 2020, a Boehringer Ingelheim informou diversas autoridades sanitárias globais sobre a falta temporária do medicamento Metalyse no mercado não decorrente de questões técnicas de fabricação. No Brasil, a possível descontinuação temporária de importação foi notificada em 20 de Novembro de 2020.

Esta falta prevista é o resultado da combinação do aumento da demanda dos medicamentos trombolíticos Metalyse e Actilyse, ambos com indicação para o tratamento de infarto agudo do miocárdio (IAM) em decorrência da pandemia da COVID-19, e a complexidade e tempo empregados na produção biofarmacêutica, que leva em torno de 6

semanas. Estes medicamentos são fabricados nas mesmas instalações, que já estão operando na sua capacidade máxima, o que impossibilita a empresa de absorver, a curto prazo, a fabricação de volumes adicionais do produto para suprir este aumento inesperado de demanda.

A data estimada para o início da interrupção de suprimentos de Metalyse no Brasil é o 4º trimestre de 2021 e, conforme previsões atuais, a retomada do abastecimento é esperada para janeiro de 2022. Em uma tentativa de mitigar, pelo menos parcialmente o desabastecimento de suprimento de Metalyse esperado para 2021, a Boehringer Ingelheim avaliou a possibilidade de estender o prazo de validade de lotes específicos do produto que irão atingir os 24 meses de validade durante o ano de 2021, tendo inclusive já realizado reuniões com a EMA e submissão formal de pedidos para as autoridades locais Européias. A excepcionalidade requerida na Europa, assim como no Brasil, é referente à extensão do prazo de validade de 24 para 30 meses dos lotes que ainda possuem unidades remanescentes no mercado.

Embasamento técnico-científico, na petição constam 7 anexos:

No **Anexo 1** é apresentado um resumo e discussão de todos os dados gerados para suportar essa solicitação de extensão de prazo de validade de 24 para 30 meses na Europa, incluindo um lote (903240) que foi comercializado no Brasil. São discutidos os resultados de 9 lotes com vencimento em 2021, conforme tabela 1 do Anexo 2, sendo:

a-) 6 lotes de amostras de retenção;

b-) 1 lote de amostra de retenção e que também foi incluído em estudo de estabilidade de acompanhamento;

c-) 2 lotes oriundos do estudo de estabilidade de acompanhamento e armazenados a 30°C/75%UR.

Análise estatística de resultados analíticos históricos de 25 lotes, fabricados desde 2010 e armazenados a 30°C/75%UR.

No **Anexo 2** são apresentados os resultados analíticos obtidos após a avaliação dos 9 lotes com vencimento em 2021, para os quais foram solicitadas as extensões de prazo de validade na Europa, incluindo um lote (906395) que foi também comercializado no Brasil. Os resultados analíticos obtidos após a análise das amostras oriundas do estudo de estabilidade de acompanhamento e armazenadas em 30°C/75%UR também demonstraram um bom perfil de estabilidade quando comparados com os seus respectivos resultados de liberação.

Nos **Anexos 3 e 4** é apresentado o modelo estatístico que foi estabelecido para estimar a atividade de clot lysis posteriormente ao prazo de validade atualmente aprovado. O teste clot lysis foi escolhido pois é o parâmetro indicativo de estabilidade mais relevante. O teste mede a atividade do princípio ativo (tenecteplase) o qual é crucial para a segurança e eficácia. Na construção desse modelo estatístico foram considerados todos os resultados analíticos de estabilidade disponíveis para os 9 lotes (resultados de liberação e estabilidade), acrescidos de dados de 25 lotes do produto acabado obtidos desde 2010.

O racional estatístico usado para determinar o prazo de validade de pelo menos 30 meses para os 9 lotes foi derivado dos critérios do guia ICH Q 1E para determinação do prazo de validade através do cálculo de intersecção do menor intervalo de confiança com o limite de especificação. Além disso, foi calculado o intervalo de confiança de 95% para o modelo linear no t=30 meses, demonstrando que é esperada que a atividade do clot lysis permaneça dentro dos limites de especificação.

Tal racional foi utilizado para suportar a extensão de prazo de validade proposta pela empresa para lotes específicos na Europa. Diante de todas as informações apresentadas até o momento, a Boehringer se compromete a gerar dados adicionais para lotes objetos do pleito no Brasil (**Anexo 5**).

Nos Anexos 6 e 7 são disponibilizados os relatórios de estabilidade de longa duração para o liofilizado e para o medicamento após reconstituição em ambas concentrações, os quais estão sendo conduzidos para suportar uma possível ampliação de prazo de validade definitiva para o produto Metalyse (a petição pós-registro será protocolada quando o estudo for concluído). Para alguns lotes foi possível obter resultados de até 48 meses na zona climática IVb que demonstraram que os lotes possuem um bom perfil de estabilidade quando armazenados na condição 30°C +- 2°C / 75 % RH +- 5% RH por até 30 meses.

Os dados gerados até o momento sugerem unanimamente que o produto é estável, eficaz e seguro além do prazo de validade atualmente aprovado de 24 meses. Considerando que o Metalyse é de grande importância para a saúde pública brasileira, a Boehringer Ingelheim se compromete à prover dados adicionais para os lotes objetos deste pedido de excepcionalidade conforme descrito no **Anexo 5**.

Sobre Metalyse e o tratamento do IAM:

A empresa descreve que o medicamento Metalyse (tenecteplase) é um produto biológico de uso restrito à ambientes pré-hospitalares e hospitalares, indicado no tratamento do IAM, o qual é uma condição séria e debilitante, que deve ser administrado nas primeiras 12 horas após o início dos sintomas, sendo essencial para a manutenção da vida e da qualidade de vida desses pacientes. Assim, é o único utilizado em ambulância/SAMU. Em um cenário de normalidade na rede hospitalar, as opções que existem para o tratamento dos pacientes com IAM com supradesnívelamento do segmento ST são: realização de angioplastia em até 2 horas do início do quadro, sem administração de trombolítico, nos casos em que o paciente tem acesso ao serviço de hemodinâmica do hospital; ou, no caso do paciente não ter acesso ao procedimento, ele deve receber o trombolítico e ser encaminhado para angioplastia em até 24 horas. Com isso, o uso de Metalyse posterga o início da internação do paciente, não sobrecarrega o hospital, já que não se faz necessária a disponibilização emergencial da sala de hemodinâmica, e permite tempo hábil para que a equipe médica possa programar a angioplastia.

Relatam que, durante a pandemia do COVID- 19, as salas de exames e procedimentos hemodinâmicos dos serviços de saúde passam por processos de higienização mais rígidos e frequentes, com um tempo maior entre os procedimentos. Assim, as salas de exame podem exibir maior dificuldade de inclusão de pacientes que precisam realizar angioplastia em até 2 horas do início do quadro de IAM, que é o tratamento mecânico de preferência nesse intervalo de tempo.

A empresa ressalta que, no Brasil, a maioria dos hospitais não têm sala de hemodinâmica ou mesmo salas disponíveis fora do horário comercial. Assim, é necessário que o trombolítico, como Metalyse, esteja disponível para que o paciente não dependa de uma sala de procedimento que tem baixa disponibilidade e, consequentemente, apresente desfechos desfavoráveis do IAM, como insuficiência cardíaca, arritmias ou, ainda, óbito.

Pontuam que, o uso de Metalyse favorece uma flexibilização do gerenciamento dos encaminhamentos médicos, o que se torna ainda mais relevante no cenário atual de aumento acentuado no número de casos de internação por causa do novo Coronavírus, já que existe grande restrição dos (poucos) leitos disponíveis em hospitais e unidades de terapia intensiva para casos que não sejam de COVID-19. No Brasil, os protocolos de tratamento com trombolíticos são possíveis em qualquer região, independente da disponibilidade de salas de hemodinâmica. Durante a fase de pandemia, em especial, a liberação precoce de leitos é de interesse geral, o que reforça o potencial impacto positivo do uso de Metalyse nessas condições. Assim, por ser um medicamento administrado em bolus (administração de uma medicação, com objetivo de aumentar rapidamente a sua concentração no sangue para um nível eficaz), o uso de Metalyse pode ser feito no ambiente pré-hospitalar (ambulância/SAMU), reduzindo a necessidade de encaminhamentos às unidades de emergência dos hospitais já sobrecarregadas em decorrência do cenário atual da pandemia da COVID-19 no Brasil.

No mercado brasileiro não existe alternativa terapêutica registrada com o

princípio ativo tenecteplase. Porém, o medicamento Actilyse (alteplase), que é um ativador do plasminogênio tecidual, também pertencente à classe dos trombolíticos, é aprovado para a mesma indicação terapêutica de Metalyse. Assim, Actilyse é uma opção de tratamento com eficácia semelhante, embora apenas Metalyse possa ser utilizado em ambiente pré-hospitalar (ambulância/SAMU), sendo esse uso responsável por mais de 50% da demanda do produto em território brasileiro. Além disso, não há como garantir que o abastecimento dessa alternativa terapêutica não possa ser afetada pelo desabastecimento de Metalyse no mercado e, portanto, continua sendo necessária uma solução para a situação de possível desabastecimento deste medicamento.

Rotulagem:

A Boehringer Ingelheim avaliou os requerimentos da flexibilização na rotulagem dos lotes em questão para facilitar a transição dos produtos no mercado Europeu, sendo que as autoridades sanitárias dos países membros têm concordado em não reembalar o produto e a forma de comunicação externa está sendo alinhada caso a caso com cada autoridade.

Com relação ao Brasil, a empresa também propõe que não seja realizada uma nova etapa de embalagem desses lotes e que apenas os clientes que entrarem em contato para devolução dos lotes em questão (em decorrência da expiração do prazo de validade), sejam comunicados dessa possível extensão de prazo por mais 6 meses. Esta proposta se baseia no fato de que Metalyse é utilizado apenas por profissionais de saúde treinados para a administração do medicamento em ambiente pré hospitalar (ambulâncias/SAMU) e hospitalar.

A Boehringer Ingelheim se compromete com os seguintes pontos descritos abaixo para garantir a qualidade, segurança e eficácia dos produtos incluídos nesta solicitação de excepcionalidade:

1. Compromisso de realizar comunicação reativa junto aos clientes que entrarem em contato para devolução dos lotes em questão em decorrência da expiração do prazo de validade.

2. Compromisso, conforme Anexo 5, de realizar testes adicionais para os lotes comercializados no mercado brasileiro.

No que tange às Boas Práticas de Fabricação, especificamente ao item de reembalagem a GIMED verificou que a empresa não apresentou plano de gerenciamento de risco, com a finalidade de demonstrar quais os riscos envolvidos, bem como as medidas de mitigação de risco associadas, no caso de não ser realizada a etapa de reembalagem do produto.

A GPBIO afirmou que diante do risco de desabastecimento do produto no mercado e das evidências apresentadas até o momento (modelo estatístico e resultados de alguns lotes de estabilidade acompanhados até 48 meses), a totalidade de evidências sugere que o produto parece manter a estabilidade até os 30 meses propostos e, assim, entende pela aprovação excepcional da extensão do prazo de validade para 30 meses para os lotes citados, com a condicionante de a empresa submeter os dados adicionais para os lotes objetos do pleito no Brasil tão logo quanto possíveis, que informe à Anvisa imediatamente caso haja algum desvio observado e que protocole petição pós-registro para extensão do prazo de validade do produto assim que possível.

3. Voto

Diante do exposto acima VOTO FAVÓRÁVEL à extensão do prazo de validade dos lotes mencionados na tabela acima, de 24 para 30 meses, com a condicionante de a empresa submeter os dados adicionais para os lotes objetos do pleito no Brasil tão logo quanto possíveis, que informe à Anvisa imediatamente caso haja algum desvio observado, e que protocole petição pós-registro para extensão do prazo de validade do produto assim que possível, bem como VOTO FAVORÁVEL a que a empresa não reembale o produto Metalyse, por se tratar de medicamento restrito de uso hospitalar, no entanto, a

empresa deverá estabelecer medidas de mitigação de risco relacionadas à não realização da etapa de reembalagem do produto.

Solicito inclusão em circuito deliberativo para decisão final da Diretoria Colegiada da ANVISA.



Documento assinado eletronicamente por **Meiruze Sousa Freitas, Diretora**, em 17/05/2021, às 10:14, 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 **1449372** e o código CRC **A657A81F**.

Referência: Processo nº 25351.908825/2021-58

SEI nº 1449372