

VOTO Nº 84/2021/SEI/DIRE2/ANVISA

Processo nº 25351.910165/2021-75

Expediente nº 1905112/21-1

Analisa a solicitação por parte do Laboratório Pierre Fabre do Brasil Ltda., de excepcionalidade para extensão de validade de 30 meses para 36 meses, dos lotes AK6840B e AK6840B_1, do medicamento Busilvex® Injetável .

Área responsável: GQMED/GGMED/DIRE2

Relator: **Meiruze Sousa Freitas**

1. Relatório

Trata-se de solicitação do Laboratórios Pierre Fabre do Brasil Ltda., contendo pedido de excepcionalidade para extensão de validade dos lotes AK6840B e AK6840B_1 de Busilvex® Injetável de 30 meses para 36 meses, visando evitar o desabastecimento de bussulfano injetável, por se tratar de produto sem substituto no mercado nacional.

Inicialmente, a empresa esclarece que o Grupo Pierre Fabre, representado no Brasil por Laboratórios Pierre Fabre do Brasil Ltda, não possui em seu portfólio de desenvolvimento original o medicamento Busilvex® (bussulfano injetável), 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 12/02/2021, a ANVISA aprovou por unanimidade a importação excepcional de BUSULFEX (bussulfano injetável 6 mg/mL), através do Voto nº 23/2021-QUARTA DIRETORIA/ANVISA/2020/SEI/DIRE4/ANVISA (1313962), para suprir o mercado nacional diante da impossibilidade de a Pierre Fabre do Brasil fornecer o Busilvex (registrado no Brasil).

A empresa esclareceu que Busilvex e Busulfex são exatamente o mesmo medicamento (apenas nome de marca diferente), pertencentes a Otsuka. O Busilvex é o nome de marca do medicamento comercializado pela Pierre Fabre e Busulfex é o nome de marca do medicamento comercializado pela Otsuka em seu território.

Diante da autorização da importação excepcional, informa que a Pierre Fabre do Brasil se encontra em fase de assinatura de novo Contrato de fornecimento, assim como Acordo de Qualidade/Farmacovigilância junto a detentora do BUSULFEX (não registrado no Brasil), Otsuka, sendo estes contratos específicos para a realização desta importação excepcional. Ambos os contratos já foram revisados pela Pierre Fabre do Brasil e neste momento encontram-se em revisão para assinaturas da Otsuka. Entretanto, ainda assim, não há como precisar a data exata desta importação.

Com isso, a empresa gostaria de pleitear, sob forma de assegurar o acesso e não interrupção dos procedimentos de transplante no Brasil, que o prazo de validade dos dois lotes do medicamento Busilvex ainda disponíveis para consumo e devidamente registrados na ANVISA, obtivessem uma ampliação de validade para 36 meses. Ambos os lotes (AK6840B e AK6840B_1) têm sua validade estabelecida em 30 meses e terão sua validade finalizada em Junho/2021, inutilizando assim os medicamentos que foram adquiridos pelos hospitais públicos e privados, assim como as clínicas de transplantes. A ampliação seria emergencial e pontual, baseada no estudo de estabilidade disponível e apresentado no pleito.

A Pierre Fabre destaca que o estudo de estabilidade de longa duração foi realizado nas mesmas condições de estocagem nas quais o produto é comercializado no Brasil (2° C a 8° C), com resultados satisfatórios para 36 meses de validade, e conclui que o Busilvex® injetável é seguro e eficaz na validade requerida. Adicionalmente informa também o que o Busilvex® injetável possui validade de 36 meses registrada na Agência Europeia de medicamentos (EMA) e na Administração Nacional de Medicamentos, Alimentos e Tecnologia Médica (ANMAT) Argentina onde é comercializado.

Por fim a empresa informou que havendo parecer favorável a este pleito, a Pierre Fabre irá enviar um ofício formal aos estabelecimentos médicos de saúde que possuem Busilvex° injetável em seu estoque, informando a extensão de prazo de validade. O mesmo documento irá acompanhar os volumes futuramente expedidos.

2. Análise

Para análise deste pleito, cabe destacar que o único medicamento registrado atualmente à base de bussulfano é o Busilvex, registrado nesta Agência pela LABORATÓRIOS PIERRE FABRE DO BRASIL LTDA como medicamento NOVO, categoria antineoplásicos citotóxicos. Trata-se de solução injetável à base de bussulfano, indicado como tratamento condicionante antes do transplante convencional de células progenitoras hematopoiéticas (TCPH), em doentes adultos e pediátricos.

O produto possui prazo de validade aprovado de 30 meses, com cuidados de conservação: "CONSERVAR A TEMPERATURA ENTRE 2 E 8°C (REFRIGERADOR)". Inicialmente, o registro foi concedido com um prazo de 24 meses e ampliado em 13/10/2014 para 30 meses, mediante solicitação da empresa.

O local de fabricação do medicamento aprovado no registro inicial era BEN VENUE LABORATORIES INC. (EUA). Em 19/07/2011, a empresa solicitou inclusão do local Patheon Manufacturing Services LLC. (EUA), deferida em 19/03/2012, então denominada DSM Pharmaceuticals Inc, devido ao cancelamento do Certificado de Boas Práticas de Fabricação da empresa Ben Venue Laboratoires.

Em 09/04/2020, a empresa protocolou notificação de descontinuação temporária de importação do medicamento e, em 30/11/2020, foi protocolada a notificação de descontinuação **definitiva** de importação. As razões apontadas se referem às dificuldades encontradas quanto ao local de fabricação aprovado e à impossibilidade de comercialização do Busilvex pela Laboratórios Pierre Fabre do Brasil.

Desde então, a Anvisa tem recebido questionamentos frequentes sobre a disponibilidade desse medicamento de diferentes órgãos e entidades, dentre os quais podemos citar o Conselho Nacional de Secretaria Municipais de Saúde - CONASEMS, Ministério Público Federal, Associação Brasileira de Linfoma e Leucemia - ABRALE, Câmara dos Deputados, dentre outros. Complementarmente, essas entidades pontuam 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/>). Reiteraram 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 mieloide crônica que tem o indicativo do TCTH.

Nesse contexto, já foram concedidas excepcionalidades pela Anvisa no sentido de minimizar o desabastecimento do produto no mercado brasileiro, como: o Voto nº 175/2020-QUARTA DIRETORIA/ANVISA/2020/SEI/DIRE4/ANVISA, que aprovou a importação, em caráter excepcional, de 1.700 caixas de Busilvex, com a embalagem atualmente aprovada (Patheon), bem como que a empresa adeque o medicamento com os dizeres legais por meio de etiqueta adesiva no Brasil; e o Voto nº 23/2021-QUARTA DIRETORIA/ANVISA/2020/SEI/DIRE4/ANVISA, que autoriza a importação, em caráter excepcional, de 300 (trezentas) caixas do medicamento Busilvex injetável (bussulfano), sem registro no Brasil.

Neste pleito atual, a empresa encaminha os estudos de estabilidade acelerada (6 meses a 25°C/60%UR) e de longa duração (36 meses a 2 - 8°C) referentes aos lotes A65870, A65871 e A65872, fabricados em julho/2010 no local aprovado em 2012 (então denominada DSM Pharmaceuticals Inc, hoje Patheon Manufacturing Services LLC.). Foram realizados os testes de aparência, volume, cor da solução, material particulado, determinação de água, impurezas/ produtos de degradação (por HPLC e CG), teor, esterilidade e endotoxinas bacterianas.

Trata-se exatamente do mesmo estudo (mesmos lotes) apresentado na petição de ampliação de prazo de validade protocolada e deferida em 2014. Na ocasião, no entanto, a empresa apenas solicitou a ampliação para 30 meses com a seguinte justificativa:

A empresa Laboratórios Pierre Fabre do Brasil envia em anexo, Relatório Final de um novo estudo de estabilidade de longa duração, realizado para 3 lotes do produto BUSILVEX®, onde fica comprovada a estabilidade do mesmo durante 36 meses.

Todos os resultados obtidos encontram-se dentro das especificações estabelecidas, confirmando a estabilidade do produto durante os 36 meses de estudo. **Entretanto, conforme parâmetros de liberação de lote estabelecido no registro inicial do produto em seu Certificado de Análise, o ensaio de determinação da impureza MABD estabelece 0,5% como limite máximo de aceitação.** Devido à este fato, solicitamos a ampliação do prazo de validade do produto BUSILVEX® para 30 meses, uma vez que todos os resultados obtidos durante este período de tempo encontram-se em conformidade com os apresentados no registro inicial do produto.

Ressaltamos que esta mesma solicitação já foi submetida às Agências Reguladoras Européia, European Medicines Agency's (EMA) e Americana, Food and Drug Administration (FDA) e devidamente aprovadas com 36 meses para a Européia e **30 meses para a Americana**.

Sendo assim, ao observar os resultados obtidos no estudo de estabilidade de longa duração, e após todos os esclarecimentos apresentados, solicitamos que o prazo de validade do produto BUSILVEX® seja ampliado para 30 meses. (grifo nosso)

Foi verificado que os estudos de longa duração apresentados, tem-se resultados maiores que 0,5% para a impureza MABD no tempo de 36 meses: 0,8% (lote A65870) e 0,7% (lotes A65871 e A65872). No estudo acelerado, esse valor é extrapolado já no tempo de 2 meses para os três lotes (0,9%).

A área de registro, verificou, no entanto, que as especificações pleiteadas e aprovadas para a referida impureza são ≤ 0,5% para liberação de controle de qualidade e ≤2,5% para estabilidade. Observou-se também que não houve mudança pós-registro quanto a esse ponto desde o registro inicial do produto.

Foi constatado também pela área de registro, que os estudos de estabilidade de longa duração apresentados no presente pleito cumprem as especificações aprovadas no registro. Os estudos de estabilidade acelerada, entretanto, reprovam para os três lotes no tempo de 06 meses para as impurezas (totais, MADB e THF) e o teor. Entretanto, a empresa conclui que os resultados dos estudos são similares para todos os lotes, que cumprem com as especificações nas condições de armazenamento propostas e que, portanto, é possível aplicar um prazo de validade de 36 meses para o medicamento.

Importante registrar que em conformidade com RE nº 01, de 2005, vigente no momento da condução de estudos, o prazo de validade de 36 meses poderia ser aceito baseado apenas nos resultados de estabilidade de longa duração. Porém a Resolução RDC nº 318, de 2019, atualmente vigente, requer a apresentação de resultados de estabilidade acelerada adicionalmente, mas ressalta que:

Art. 17. Caso o IFA ou medicamento com condição de armazenamento de 2ºC a 8ºC apresente resultados fora de especificação nos primeiros 3 (três) meses do Estudo de Estabilidade Acelerado, o efeito de variações em curtos períodos fora das Condições de Armazenamento recomendadas **deve ser avaliado**, observadas as condições descritas para a sua expedição ou manipulação.

A empresa não mencionou no pleito qualquer avaliação relacionada aos resultados fora das especificações.

Ademais, cabe destacar que a empresa também não apresentou dados de estabilidade do medicamento em uso/ pós-diluição, requeridos pelas duas normas supracitadas. Na bula do medicamento consta que:

Solução diluída:

Foi demonstrada a estabilidade física e química após diluição em solução para injeção de glicose 5% ou solução para injeção de cloreto de sódio 9 mg/mL (0,9%), para:

- 8 horas (tempo de perfusão incluído) após diluição, quando conservado a 20ºC ± 5ºC;
- 12 horas após diluição, quando conservado a 2ºC – 8ºC, seguido de 3 horas de conservação a 20 ºC ± 5 ºC (tempo de perfusão incluído).

Entretanto, não foram apresentados dados que comprovem a manutenção dessa estabilidade em um produto com 36 meses de validade.

Segundo avaliação da área de registro, a Gerência de Avaliação de Qualidade de Medicamentos Sintéticos (GQMED) os estudos de estabilidade de longa duração apresentados cumprem as especificações aprovadas no registro até o tempo de 36 meses. Entretanto, a empresa não apresentou dados de estabilidade do medicamento em uso/ pós-diluição, necessários para comprovar a manutenção da estabilidade do produto com 36 meses de validade, nas condições de diluição previstas em bula. Dessa forma, os documentos apresentados seriam insuficientes para aprovação de uma ampliação do prazo de validade, nos termos da Resolução RDC nº 73, de 2016.

Foi constatado também por meio do banco de dados da Agência, que não há outro medicamento à base de bussulfano com registro válido na Anvisa.

Por meio da Nota Técnica nº 175/2021/SEI/GIMED/GGFIS/DIRE4/ANVISA, a Gerência Geral de Inspeção e Fiscalização Sanitária (GGFIS), concluiu que o cenário é de 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.

Considerando esse cenário de alto risco de desabastecimento deste medicamento, voto.

3. **Voto**

Diante do exposto, considerando o cenário de alto risco de desabastecimento de medicamentos à base de bussulfano no Brasil, assim como o fato do medicamento ser único no mercado com o referido princípio ativo e principalmente levando em consideração a perspectiva de se tornar inviável a realização de qualquer Transplante de Medula Óssea no país, seja este adulto ou pediátrico segundo informações das entidades e associações vinculadas ao tema, **VOTO pela Aprovação** da extensão de validade dos lotes AK6840B e AK6840B_1 de Busilvex® Injetável de 30 meses para 36 meses, visando evitar o desabastecimento de bussulfano injetável.

Sendo este o meu voto que submeto à Diretoria Colegiada.

Solicito por fim a inclusão em Circuito Deliberativo.



Documento assinado eletronicamente por **Meiruze Sousa Freitas, Diretora**, em 24/05/2021, às 12:21, 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 **1454951** e o código CRC **E54B67DE**.

Referência: Processo nº 25351.910165/2021-75

SEI nº 1454951