

Processo nº 25351.917155/2021-61
Expediente nº 2468934/21-1

Analisa a solicitação de excepcionalidade para comercialização de lotes produzidos com alteração do processo de produção- Adempas (riociguate) 0,5mg, 1,0mg, 1,5mg, 2,0mg e 2,5mg (comprimidos revestidos)

Área responsável:

Relator: Meiruze Sousa Freitas

1. Relatório

Refiro-me ao pleito da empresa Bayer, que por meio do expediente 1487642, consta solicitação de autorização, em caráter excepcional, para comercialização de lotes do medicamento Adempas (riociguate) 0,5mg, 1,0mg, 1,5mg, 2,0mg e 2,5mg (comprimidos revestidos), produzidos com alteração do processo de produção quando comparado a condição registrada.

O medicamento Adempas® (riociguate) é fabricado no site de fabricação da Bayer AG - Leverkusen (LEV) - Alemanha, sendo este responsável por toda cadeia produtiva até a sua liberação no mercado e todas as etapas de produção. A empresa destaca que o Sistema Global de Qualidade da empresa está em conformidade com os requisitos das boas práticas de fabricação (BPF) certificado pelas autoridades regulatórias de maior referência e prestígio no cenário mundial, atingindo os mais altos padrões de qualidade. De acordo com a descrição do processo de fabricação, disponível no dossiê de registro, aprovado pela Anvisa, o Adempas® possui as seguintes etapas de fabricação: granulação, compressão dos comprimidos e revestimento. Sendo, todas as etapas de fabricação, controles de processo e testes de qualidade realizadas em acordo com os requisitos descritos nos protocolos de validação e especificações. A criticidade do processo de fabricação, ou seja, os parâmetros e etapas críticas e não críticas, são documentadas e definidas na validação do processo de produção.

A empresa solicitante esclarece que o registro do medicamento Adempas® (riociguate) foi aprovado em 05 de outubro de 2015 para o tratamento de pacientes adultos com HPTEC (Hipertensão Pulmonar Tromboembólica Crônica) inoperável e HPTEC persistente ou recorrente após tratamento cirúrgico, sendo o medicamento comercializado no Brasil desde 16 de janeiro de 2016.

A empresa Bayer destaca que a alteração foi implementada pelo site de acordo com controle de mudanças interno 202011975, sendo este pedido referente à comercialização de lotes já fabricados; **os lotes que serão produzidos subsequentemente voltarão a condição registrada/aprovada e não há lotes circulantes no mercado afetado pela mudança.** Enfatizam ainda que este pleito, foi embasado na análise de risco realizada pelo site fabricante e tem por objetivo garantir a manutenção do tratamento de pacientes adultos com HPTEC e não gerar desabastecimento do mercado devido a não comercialização dos lotes já fabricados e destinados ao mercado brasileiro.

Também, pontua que o racional para este pedido de excepcionalidade encontra-se estruturado em três partes, sendo estas:

1. Considerações farmacotécnicas referente a alteração do processo de produção e sua análise de risco;
2. Considerações clínicas e risco ao paciente em caso de desabastecimento;
3. Anexo: Análise de risco ("Risk assessment") da mudança realizada pelo site de fabricação (documento VAL-DE03-00006010, versão 1.0, efetivo em 10-05-2021).

A Bayer esclarece que a validação de processo de produção foi conduzida, prospectivamente com 3 lotes consecutivos em escala comercial e considera-se crítica a etapa de preparação da suspensão de granulação. Durante um procedimento de "compliance", o site fabricante, Bayer - Leverkusen, implementou uma atualização no procedimento de fabricação, etapa de preparo da suspensão de granulação (crítica), sem impacto nos parâmetros/processos de controle. **Esta mudança implicou na adição de 1 kg de água na etapa de enxague, o que levou a uma alteração na concentração da suspensão de granulação e alteração na quantidade de água na etapa de enxague, de 3 Kg para 2 Kg. A quantidade total de água usada na etapa de granulação permanece inalterada em ambos os cenários (aprovado / atualizado), assim como na documentação do dossiê e Ordem de Produção (MBR); a única diferença ocorre na quantidade de água para o enxague (3 kg) sendo dividida em 1 kg utilizado para a suspensão de granulação (13 + 1 kg), e 2 kg utilizado para o enxágue do equipamento.**

Conforme descrito na documentação deste dossiê, a etapa de preparo da suspensão de granulação é uma etapa crítica do processo de fabricação, contudo, conforme já mencionado, a alteração proposta, não impactou a quantidade total de água utilizada durante a granulação (16Kg), assim como manteve-se inalterados os parâmetros/processos de controle, critérios de aceitação e especificações.

Conforme descrito na avaliação de risco, 1487642, a perda na secagem (LOD) dos grânulos foi monitorada a cada 15 minutos durante a fase de pulverização da granulação e encontra-se de acordo com a especificação. A especificação mantém-se inalterada e todos os lotes fabricados atingiram este requisito, tanto para o processo aprovado, bem como para o processo modificado.

O site fabricante realizou estudos para avaliar o impacto da mudança e dentre os resultados tem-se que a distribuição granulométrica foi comparável aos de lotes fabricados de acordo com o processo de fabricação aprovado pela Anvisa; consequentemente, os especialistas concluíram que apesar da atualização estar relacionada a uma etapa crítica, não está relacionada a uma alteração de parâmetro crítico (permanece inalterado) e juntamente com o fato de que a etapa modificada não tem impacto sobre a qualidade, eficácia e segurança do produto, esta foi implementada previamente à comunicação com esta Agência como alteração de menor complexidade.

A empresa relata ainda que apesar da implementação da mudança aqui apresenta ter ocorrido **sem comunicação a Agência**, ressaltam que a análise de risco realizada foi conclusiva para quanto a ausência de impacto na qualidade do medicamento.

No entanto, considerando a regulamentação estabelecida para o Brasil, entende-se que essa mudança seria classificada como uma alteração regulatória relevante, no âmbito de pós-registro, visto que a RDC 73/16 prevê o enquadramento de mudanças relacionadas ao processo de produção do medicamento, ocasionando então neste pedido de excepcionalidade.

A empresa informa que os lotes seguintes, destinados ao mercado brasileiro, foram fabricados com o processo de granulação atualizado/modificado:

| SKU | Apresentação | Quantidade | Número do Lote |
|----------|----------------------|------------|----------------|
| 81577048 | ADEMPAS 0.5MG 42TABL | 384 | BXJK9V0 |
| 81577056 | ADEMPAS 1MG 42TABL | 198 | BXJK1G1 |
| 81577064 | ADEMPAS 1.5MG 42TABL | 192 | BXJL090 |
| 81577072 | ADEMPAS 2MG 42TABL | 294 | BXJKKP0 |
| 81577080 | ADEMPAS 2.5MG 42TABL | 1344 | BXJK9X0 |

Portanto, o pedido de excepcionalidade solicitado neste pleito, refere-se à autorização para comercialização dos lotes de Adempas® (riociguate), acima descritos, destinados ao mercado brasileiro e fabricados com o processo atualizado. Enfatizam, que não há lote circulante no mercado afetado pela mudança. Diante do exposto, a empresa se compromete de que todos os demais lotes futuros serão produzidos com o processo de granulação aprovado, ou seja, a empresa retornará à condição aprovada.

A Bayer S.A reforça que o principal objetivo deste pedido é mitigar o impacto na oferta (falta de estoque) e consequentemente impactos negativos no tratamento dos pacientes. Considerando o estoque atual que a empresa possui para cada apresentação deste produto, bem como previsão de consumo para os próximos meses, esse pedido de excepcionalidade é necessário para amenizar o cenário de falta do produto no país. Segue abaixo a previsão de falta do produto no mercado brasileiro, ao qual a empresa pretende mitigar:

| Número de Lote | Apresentação | Impacto no fornecimento |
|----------------|---------------|-------------------------|
| 81577048 | Adempas 0.5mg | NA |
| 81577056 | Adempas 1.0mg | 4 meses |
| 81577064 | Adempas 1.5mg | 2 meses |
| 81577072 | Adempas 2.0mg | 2 meses |
| 81577080 | Adempas 2.5mg | 2 meses |

Também, a empresa reforça que o Adempas® (riociguate) possui registro aprovado no Brasil para a seguinte indicação: *Hipertensão Pulmonar Tromboembólica Crônica (HPTEC, WHO Group 4): Adempas é indicado para o tratamento de pacientes adultos com: HPTEC que não podem ser operados (HPTEC inoperável) ou em pacientes com alta pressão arterial no pulmão recorrente ou persistente após tratamento cirúrgico. Estudos clínicos para estabelecer eficácia incluíram predominantemente pacientes em classe funcional da Organização Mundial de Saúde (OMS) II - III.*

Adicionalmente, a Bayer destaca que riociguate é o único medicamento aprovado disponível no Brasil para o tratamento de hipertensão pulmonar tromboembólica crônica. Tendo em vista todos os pontos discutidos pela empresa, salientam que a interrupção do tratamento em pacientes com doença tão grave como hipertensão pulmonar, pode causar diversos transtornos, entre eles instabilidade hemodinâmica e descompensação da doença - que pode ser fatal; bem como a necessidade de repetir processo de titulação do medicamento, nova adaptação do paciente, além de mais chances de ocorrência de eventos adversos.

2. Análise

Para subsidiar esta decisão, a Gerência-Geral de Medicamentos e Produtos Biológicos (GGMED) e Gerência-Geral de Fiscalização (GGFIS) foram consultadas. Assim, por meio da NOTA TÉCNICA Nº 306/2021/SEI/GIMED/GGFIS/DIRE4/ANVISA (1488388), a GGFIS informou que conforme consulta à lista de preços de medicamentos, disponível no seguinte endereço eletrônico: <https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/medicamentos/cmed/precos>, atualizada em 07-06-2021, verifica-se que o único medicamento registrado com o princípio ativo riociguate é o medicamento Adempas, conforme demonstrado na tabela abaixo:

| SUBSTÂNCIA | CNPJ | LABORATÓRIO | REGISTRO | PRODUTO | APRESENTAÇÃO | CLASSE TERAPÉUTICA | COMERCIALIZAÇÃO 2020 |
|------------|--------------------|-------------|---------------|----------|--|---|----------------------|
| RIOCIGUATE | 18.459.628/0001-15 | BAYER S.A. | 1705601070071 | ADEMPAS® | 2.0 MG COM REV CT BL AL PLAS PP TRANS X 42 | C6B9 - OUTROS PRODUTOS PARA HIPERTENSÃO ARTERIAL PULMONAR | Sim |
| RIOCIGUATE | 18.459.628/0001-15 | BAYER S.A. | 1705601070012 | ADEMPAS® | 0.5 MG COM REV CT BL AL PLAS PP TRANS X 42 | C6B9 - OUTROS PRODUTOS PARA HIPERTENSÃO ARTERIAL PULMONAR | Sim |
| RIOCIGUATE | 18.459.628/0001-15 | BAYER S.A. | 1705601070039 | ADEMPAS® | 1.0 MG COM REV CT BL AL PLAS PP TRANS X 42 | C6B9 - OUTROS PRODUTOS PARA HIPERTENSÃO ARTERIAL PULMONAR | Sim |
| RIOCIGUATE | 18.459.628/0001-15 | BAYER S.A. | 1705601070055 | ADEMPAS® | 1.5 MG COM REV CT BL AL PLAS PP TRANS X 42 | C6B9 - OUTROS PRODUTOS PARA HIPERTENSÃO ARTERIAL PULMONAR | Sim |
| RIOCIGUATE | 18.459.628/0001-15 | BAYER S.A. | 1705601070063 | ADEMPAS® | 1.5 MG COM REV CT BL AL PLAS TRANS X 84 | C6B9 - OUTROS PRODUTOS PARA HIPERTENSÃO ARTERIAL PULMONAR | Não |
| RIOCIGUATE | 18.459.628/0001-15 | BAYER S.A. | 1705601070081 | ADEMPAS® | 2.0 MG COM REV CT BL AL PLAS TRANS X 84 | C6B9 - OUTROS PRODUTOS PARA HIPERTENSÃO ARTERIAL PULMONAR | Não |
| RIOCIGUATE | 18.459.628/0001-15 | BAYER S.A. | 1705601070098 | ADEMPAS® | 2.5 MG COM REV CT BL AL PLAS PP TRANS X 42 | C6B9 - OUTROS PRODUTOS PARA HIPERTENSÃO ARTERIAL PULMONAR | Sim |
| RIOCIGUATE | 18.459.628/0001-15 | BAYER S.A. | 1705601070101 | ADEMPAS® | 2.5 MG COM REV CT BL AL PLAS TRANS X 84 | C6B9 - OUTROS PRODUTOS PARA HIPERTENSÃO ARTERIAL PULMONAR | Não |

Em consulta ao sistema Databasa, verificou-se que na data de 03-09-2018 a empresa Bayer comunicou a descontinuação definitiva de fabricação/importação, por meio do expediente 0860014/18-7. Conforme informações da empresa, a descontinuação da apresentação de 84 comprimidos se fez necessária para redução da complexidade no número de apresentações disponíveis para os pacientes. Informaram ainda que, as apresentações de 42 comprimidos atendem a necessidade médica e não alteram o valor final do tratamento.

A GGFIS também consultou os dados extraídos do PMB (última atualização em abril/2021). Como os dados de comercialização possuem caráter confidencial, pois podem conter segredos industriais, estes não compõem este documento.

O título de informação, o PMB - Pharmaceutical Market Brasil®, é um estudo contínuo, na forma de pesquisa, que proporciona um perfil estatístico comercial dos produtos farmacêuticos. É uma ferramenta para acompanhar a evolução do mercado farmacêutico brasileiro. De acordo com o fornecedor do produto com o qual a ANVISA mantém contrato, o estudo apresenta 98% de cobertura através da coleta de dados reais de Atacadistas e da projeção da venda de um painel com 100 farmácias espalhadas pelo país.

No que tange ao risco de desabastecimento, a GGFIS verificou que o medicamento ADEMPAS é único no mercado, com o princípio ativo RIOCGUATE. Portanto, diante das informações apresentadas, considera-se que é PROVÁVEL o risco de desabastecimento, com ALTO RISCO DE IMPACTO PARA A SAÚDE PÚBLICA pela indisponibilidade do medicamento ADEMPAS.

No que tange às Boas Práticas de Fabricação, a GGFIS informou que a empresa apresentou documento de análise de risco ("Risk assessment"-documento VAL-DE03-000060010, versão 1.0, efetivo em 10-05-2021), e concluiu que a pequena mudança nas quantidades de água pulverizadas por minuto, durante o processo de granulação, não alteraram o processo de granulação, como é evidente a partir dos resultados dos tamanhos das partículas. Evidenciou-se também que as concentrações do API e da água no "spray de granulação" também não foram alteradas significativamente. Os limites LOD, durante e após a granulação, não foram alterados. Todos os resultados dos lotes estiveram dentro das especificações aprovadas no teste de liberação. Por fim, concluiu-se que o processo

modificado utilizado para os 4 lotes referenciados inicialmente (no documento de análise de risco), se assemelha a uma pequena mudança, sendo evidente, a partir dessas considerações, que nenhum impacto na qualidade do produto prevalece.

Por fim, a GGFIS concluiu que embora na análise apresentada, verificou-se baixo risco na concessão da excepcionalidade, há de se considerar que a empresa fez **implementação da mudança aqui apresentada sem comunicação à Agência.**

Quanto à manifestação da GGMED, por meio da NOTA TÉCNICA Nº 61/2021/SEI/GQMED/GGMED/DIRE2/ANVISA 1500019, informa que em consulta ao site DATAVISA, verificou-se que há apenas o registro do medicamento em tela Adempas para o princípio ativo riociguate. Conforme Resolução RDC 73/2016, que dispõe sobre mudanças pós-registro de medicamentos com princípios ativos sintéticos e semissintéticos, as mudanças relacionadas ao processo de produção do medicamento podem ser classificadas como 6.a *mudança menor do processo de produção* ou 6.b *mudança maior do processo de produção*. A criticidade dos parâmetros e etapas impactados pela mudança proposta irá determinar o enquadramento da alteração em uma das opções mencionadas, podendo a mudança (I) ser implementada de forma imediata pela empresa, sem protocolo individual, por Histórico de Mudanças do Produto (HMP), quando considerada menor ou (II) requerer protocolo individual, devendo a empresa aguardar a manifestação favorável da Anvisa para implementação, quando considerada maior.

Após avaliação do racional técnico apresentado pela empresa, a GGMED considera que a alteração realizada, mesmo ocorrendo em uma etapa crítica previamente determinada pelo fabricante na validação do processo de produção, pode ser classificada como de menor risco uma vez que a quantidade total de água empregada no processo de granulação permanece inalterada. Além disso, demonstrou-se satisfatoriamente que o fabricante gerencia o risco associado a essa mudança, mantendo a mesma especificação do ensaio de perda por secagem da condição aprovada e a mesma distribuição granulométrica entre a condição implementada e a aprovada.

Considerando este racional técnico apresentado pelo fabricante para implementação da alteração de processo produtivo para o medicamento Adempas e o risco de desabastecimento desse produto, único atualmente disponível no Brasil com o princípio ativo riociguate, a GGMED recomendou a excepcionalidade para comercialização dos lotes produzidos com a mudança em tela e mencionados no pleito (1487642). Adicionalmente, recomendou que o fabricante, caso opte por implementar em definitivo a alteração em seu sítio fabril para os lotes a serem comercializados ao Brasil, realize o protocolo das provas solicitadas pela Resolução RDC 73/2016, conforme rito para mudança menor do processo de produção.

3. Voto

Por todo o exposto, considerando:

- a relevância clínica do medicamento, sendo único no mercado;
- o comprometimento da empresa de que todos os demais lotes futuros serão produzidos com o processo de granulação aprovado, ou seja, a empresa retornará à condição aprovada; e
- conforme análise das áreas técnicas de que a empresa demonstrou satisfatoriamente que o fabricante gerencia o risco associado a essa mudança,

Voto **FAVORAVELMENTE** à solicitação de excepcionalidade para comercialização de lotes produzidos com alteração do processo de produção- Adempas (riociguate) 0,5mg, 1,0mg, 1,5mg, 2,0mg e 2,5mg (comprimidos revestidos).



Documento assinado eletronicamente por **Meiruze Sousa Freitas, Diretora**, em 28/06/2021, às 16:20, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. § 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 **1504608** e o código CRC **20D00CBD**.