

VOTO Nº 110/2021/SEI/DIRE2/ANVISA

Processo nº 25351.914347/2021-15

Expediente nº 2318489/21-1

Analisa a solicitação de excepcionalidade para enquadramento do produto Carmustina 100 mg pó liofilizado + diluente, nos critérios estabelecidos pela Resolução RDC nº 205, para realização de comparador internacional para a condução dos estudos de comparabilidade e isenção do controle de qualidade no país.

Área responsável: GGMED

Relator: Meiruze Sousa Freitas

1. **Relatório**

Trata-se de solicitação, pela empresa Mawdsleys Pharmaceuticals do Brasil Ltda, em caráter excepcional para o produto Carmustina 100 mg pó liofilizado + diluente, de enquadramento do referido medicamento nos critérios estabelecidos pela Resolução RDC nº 205, de 28 de dezembro de 2017, quanto a aceitação do uso de comparador internacional para a condução dos estudos de comparabilidade e a isenção do controle de qualidade no país.

A empresa declarou que o medicamento a ser registrado no Brasil é fabricado pela empresa Piramal Pharma Solutions, Inc. Lexington, Kentucky (KY) 40511, United States (USA), e o insumo farmacêutico ativo utilizado é produzido pela empresa Apothecon Pharmaceuticals Pvt. Limited. - Gujarat, India, estando este registrado na agência americana (FDA) desde 2018 e a aprovação na Inglaterra está prevista para julho de 2021, em ambos os países como medicamento genérico.

Para registro na FDA, a empresa declarou ter demonstrado equivalência terapêutica frente ao medicamento de referência americano BiCNU, da empresa EMCURE PHARMS LTD, e para o registro na Inglaterra, o medicamento proposto teria sido comprado ao referência o CARMUBRIS® da BristolMyers Squibb, que, de acordo com a declaração da requerente, não está mais disponível no mercado internacional, sendo este o racional para a escolha de BiCNU como o comparador proposto a ser utilizado nos estudos de equivalência farmacêutica a serem apresentados para subsidiar o registro no Brasil. A requerente declarou ainda que o produto proposto tem a mesma composição qualitativa e quantitativa e mesma forma farmacêutica do medicamento de referência internacional.

A empresa Mawdsleys Pharmaceuticals do Brasil ressaltou ainda que, "devido a sua importância no tratamento oncológico", a carmustina é considerada droga órfã tanto pela *European Medicines Agency* (EMA) quanto pela FDA, e que, apesar de a carmustina 100mg pó liofilizado não estar disponível no mercado brasileiro há mais de dois anos, ainda

consta em protocolos de tratamentos de muitas instituições públicas e privadas do país, sendo ainda objeto de tentativas de compras frustradas nos últimos anos. Afirmou também, que a carmustina tem um alto valor agregado e um baixo volume de venda, a empresa afirma que não seria economicamente viável repetir o controle de qualidade no Brasil.

Conforme descrito pela solicitante, atualmente não há medicamento registrado contendo o insumo farmacêutica ativo (IFA) em questão e na mesma forma farmacêutica.

Identificamos, após consulta ao banco de dados da ANVISA, somente o produto Gliadel, registrado contendo esse IFA, porém a forma farmacêutica é distinta do produto em questão.

2. Análise

A carmustina 100mg pó liofilizado esteve registrada no Brasil de 1981 à 2018, sob o nome comercial Becenun, inicialmente sob titularidade da empresa Bristol-Myers Squibb Farmacêutica LTDA, cuja titularidade foi transferida em 2015 para a empresa Biolab Sanus Farmacêutica LTDA, com indicação na terapia paliativa, como agente isolado ou em combinação estabelecida com outros agentes quimioterápicos aprovados, em tumores cerebrais (glioblastoma, glioma do tronco cerebral, astrocitoma), mieloma múltiplo, Linfoma de Hodgkin e Linfomas não-Hodgkin, tendo o registro sido cancelado em dezembro de 2018 por falta de interesse comercial da detentora do registro.

Atualmente, a carmustina encontra-se registrada na Anvisa sob a forma farmacêutica implante, na concentração 7,7mg, com indicação para pacientes com glioma de alto grau de malignidade recentemente diagnosticado como um adjuvante à cirurgia e ao tratamento por radiação ou como um adjuvante à cirurgia em pacientes com glioblastoma multiforme recorrente para os quais a ressecção cirúrgica é indicada.

Neste contexto, ressalta-se que a Resolução RDC nº 205, de 28 de dezembro de 2017 se aplica apenas a novos medicamentos, sendo estes definidos no inciso II do art. 3º da própria resolução como aqueles com IFA inédito no país, e neste caso a carmustina já está registrada no Brasil (mesmo que em forma farmacêutica distinta daquela pretendida pela empresa), portanto não se tratando de IFA inédito no País, não é possível o enquadramento do produto Carmustina 100 mg pó liofilizado + diluente nos critérios estabelecidos pela Resolução RDC nº 205, de 2017.

Importante registrar o entendimento que o medicamento proposto (carmustina 100mg pó liofilizado) se enquadra na definição de medicamento inovador, na categoria de registro de nova forma farmacêutica no país, nos termos da Seção III do Capítulo V da Resolução RDC nº 200 de 26 de dezembro de 2017. De acordo com o art. 32 da referida resolução, para o registro de nova forma farmacêutica deve ser apresentado relatório de segurança e eficácia contendo resultados de estudos clínicos de fase III, e fase I e II quando aplicáveis, que podem ser substituídos por estudos de biodisponibilidade relativa quando o produto estiver dentro da faixa terapêutica aprovada. Considerando a declaração da empresa que o produto final a ser administrado ao paciente é uma solução perfeita para administração por via intravenosa, assumindo uma biodisponibilidade próxima a 100%, entende-se que os estudos de biodisponibilidade relativa poderiam ser substituídos por estudos de equivalência farmacêutica, comparando a formulação do medicamento proposto a um medicamento de referência com segurança e eficácia conhecidas.

Salienta-se que não se vislumbra a possibilidade para eleger um medicamento de referência para Carmustina 100 mg pó liofilizado, pelo não cumprimento dos requisitos descritos na Resolução RDC nº 35, de 2012:

Art. 10. Medicamento de Referência é um produto inovador **registrado** no órgão federal responsável pela vigilância sanitária e **comercializado** no País, cuja eficácia, segurança e qualidade foram comprovadas cientificamente junto à Anvisa. **(grifo nosso)**

Neste sentido, quanto à solicitação de autorização do uso do medicamento de referência disponível no FDA (BiCNU) como medicamento de comparador nos estudos de equivalência farmacêutica para subsidiar o registro do produto proposto, considerando que não há medicamento disponível no mercado brasileiro contendo carmustina com características que permitam a utilização como medicamento comparador, que a carmustina já esteve registrada na Anvisa na mesma concentração e forma farmacêutica que estão sendo propostas, que o medicamento indicado a ser utilizado como comparador é o produto designado pela FDA como *reference listed drug*, status equivalente à designação como medicamento de referência pela Anvisa, e que as indicações atualmente aprovadas para o medicamento BiCNU são semelhantes às indicações anteriormente aprovadas para a carmustina no Brasil, a área técnica entende ser possível o uso do produto BiCNU como comparador para a condução dos estudos de equivalência farmacêutica, com a condição que o estudo seja conduzido em centro de equivalência habilitado.

Ademais, considerando a impossibilidade eleição de medicamento de referência pela Anvisa, não se vislumbra a possibilidade de se registrar o medicamento Carmustina 100 mg pó liofilizado sem a utilização de um comparador internacional. Devido ao fato do medicamento comparador a ser utilizado ser aquele eleito como medicamento de referência nos Estados Unidos, mercado altamente regulado e sabidamente em consonância com as regras do ICH, espera-se que sua utilização não comprometa a comprovação de segurança e eficácia para o registro do produto Carmustina 100 mg pó liofilizado pela empresa Mawdsleys Pharmaceuticals do Brasil Ltda.

Para a avaliação quanto a solicitação de isenção do controle de qualidade no país, é importante registrar que o Art. 14. § 5º da Resolução RDC 205, de 2017 prevê: "*No caso de medicamentos importados, é permitida a supressão do controle de qualidade no Brasil, desde que seja realizado o controle de qualidade pelo fabricante do medicamento e apresentado relatório sumário da qualificação de operação do sistema de transporte*". A referida resolução estabelece procedimentos especiais em relação ao registro de medicamentos para tratamento de doenças raras. Esses procedimentos abrangem tanto uma análise mais célere, com prazos mais curtos, quanto a aceitação de provas por meio de termo de compromisso e a dispensa de provas de controle de qualidade do importador. Essas questões foram postas na referida normativa visando, essencialmente, promover o acesso de medicamentos à população com a urgência requerida para a situação de doenças raras.

Há que se considerar, o informado pela empresa quanto a realização de ensaios completos de controle de qualidade em território nacional, sendo os mesmos economicamente inviáveis, considerando a expectativa de importação anual de 750 unidades do produto. Apesar do medicamento carmustina 100 mg pó liofilizado não ser enquadrado nos termos da RDC 205/2017, uma vez que já existe medicamento com mesmo IFA registrado no Brasil, trata-se de uma concentração e uma forma farmacêutica ainda não disponível no país. O controle de qualidade do importador pode corresponder a um custo bastante alto para medicamentos destinados a doenças raras, pois a quantidade de unidades requeridas para a realização da análise completa muitas vezes representa quantidade muito maior do que a própria quantidade comercializada em anos.

Dessa forma, no caso de negativa da excepcionalidade, o acesso a terapias inovadoras, com potencial benefício e redução de riscos aos pacientes, poderia ser comprometido. A área técnica considerando o pleito da empresa, entendeu por meio da NOTA TÉCNICA Nº 284/2021/SEI/GGMED/DIRE2/ANVISA, "*como razoável a proposta de utilização*

do medicamento Bicnu (carmustina 100 mg pó liofilizado), comercializado nos Estados Unidos, cujo detentor do registro é a empresa Emcure Pharmaceuticals Ltd, nos ensaios de comparabilidade, a fim de subsidiar o registro do produto Carmustina 100 mg pó liofilizado da empresa Mawdsleys Pharmaceuticals do Brasil Ltda"; como possível "a supressão do controle de qualidade no Brasil, desde que seja realizado o controle de qualidade pelo fabricante do medicamento e apresentado relatório sumário da qualificação de operação do sistema de transporte" .

Numa mesma perspectiva de ampliação de acesso a terapias inovadoras, assim como, a disponibilização de forma mais célere a esses tratamentos, ampliando consequentemente o escopo de benefícios aos pacientes com doenças raras, é entendimento desta diretoria que o produto Carmustina 100 mg pó liofilizado + diluente, poderá ser analisado a luz da Resolução RDC 205, de 2017, tendo como balizador a promoção do acesso deste produto atualmente considerado inovador, uma vez que o medicamento Becenun não está mais disponível no mercado nacional.

3. Voto

Diante do exposto, frente aos pleitos da empresa de solicitação de excepcionalidade i) para enquadramento do produto Carmustina 100 mg pó liofilizado + diluente, nos critérios estabelecidos pela Resolução RDC nº 205, de 2017; ii) de aceitação do uso de comparador internacional (ou medicamento de referência internacional) para a condução dos estudos de comparabilidade e iii) isenção do controle de qualidade no país, Voto pela Aprovação:

i) análise do produto Carmustina 100 mg pó liofilizado + diluente, nos critérios estabelecidos pela Resolução RDC nº 205, de 2017, considerando que o mesmo se trata de produto inovador.

ii) da utilização do medicamento de referência internacional Bicnu Bicnu (carmustina 100 mg pó liofilizado) cujo detentor do registro é a empresa Emcure Pharmaceuticals Ltd disponível no mercado norte-americano para que seja utilizado como comparador nos estudos comparabilidade in vitro (equivalência farmacêutica), condicionado a ser em centro habilitado, com a manutenção das indicações e condições de uso conforme registradas para o medicamento comparador utilizado no estudo, condicionado também, a apresentação de revisão da literatura científica para embasar a segurança e a eficácia das indicações clínicas propostas e adicionalmente ao estudo de equivalência farmacêutica, a empresa deve apresentar uma comparação entre os excipientes dos produtos, com dados que suportem a segurança dos excipientes do medicamento a ser registrado caso este contenha excipientes quali ou quantitativamente distintos do medicamento usado como comparador, além de uma revisão da literatura científica para subsidiar a segurança e a eficácia da carmustina nas indicações pleiteadas.

iii) da isenção da realização do controle de qualidade pelo importador trazida pela Resolução RDC nº 205, de 2017, condicionada a apresentação no pedido de registro, do certificado de análise completa emitido pelo fabricante para fins de liberação do medicamento para o mercado, e submissão dos dados de qualificação da operação do sistema de transporte a ser utilizado no transporte internacional.

Sendo este o meu voto que submeto à Diretoria colegiada.

Por fim, solicito a inclusão deste voto em circuito deliberativo.



Documento assinado eletronicamente por **Meiruze Sousa Freitas, Diretora**, em 01/07/2021, às 14:59, 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 **1511110** e o código CRC **51757C35**.

Referência: Processo nº 25351.914347/2021-15

SEI nº 1511110