

## VOTO Nº 125/DIRE2/ANVISA/2021/SEI/DIRE2/ANVISA

Processo nº 25351.916311/2021-76

Expediente nº 2653879/21-2

Analisa o pedido de excepcionalidade quanto à importação em caráter excepcional do medicamento Tecfidera® (fumarato de dimetila) devido à bula desatualizada

Áreas responsáveis: GGMED e GGMON

Relator: Meiruze de Sousa Freitas

### 1. Relatório

Na data de 21/12/2020, a Biogen apresentou à esta ANVISA a notificação de alteração de texto de bula por meio do assunto 10451, de acordo com o expediente mencionado acima (expediente: 4522835/20-3). Esta notificação visou a atualização dos dados referentes aos casos de infecção por herpes zoster em pacientes recebendo Tecfidera® (fumarato de dimetila), sendo considerado um sinal de risco para o tratamento.

Em 11/02/2021, foi necessário realizar outra notificação de alteração de texto de bula, decorrente de atualizações relacionadas a casos de Leucoencefalopatia Multifocal Progressiva (LMP) no contexto de linfopenia moderada prolongada a severa (expediente: 0557953/21-8).

De acordo com o prazo estabelecido pela RDC nº 47/2009, em seu Capítulo III, artigo 16, parágrafo único, transscrito abaixo:

*"Parágrafo único. Para as alterações nos textos de bulas relativas aos incisos deste artigo, as bulas devem ser notificadas, submetidas eletronicamente à Anvisa, conforme instruções do Guia de Submissão Eletrônica de Bulas, e ser disponibilizadas em até 180 (cento e oitenta) dias após as atualizações, devendo ser implementadas independentemente de manifestação prévia da Anvisa."*

Considerando o descrito no Parágrafo único citado acima, a empresa teria até o dia 19/06/2021 para a implementação do expediente: 4522835/20-3 e até o dia 10/08/2021 para o expediente: 0557953/21-8.

De acordo com informações contidas no pleito, a estratégia da empresa seria implementar as duas alterações até o dia 19/06/2021.

A empresa informa que as importações do medicamento ao Ministério da Saúde ocorreriam em Maio de 2021. Porém, tendo em vista que a negociação está em andamento, acredita-se que o processo será finalizado em Julho de 2021. Dessa forma, a solicitação da empresa é que sejam importados lotes sem a atualização de bula até Setembro de 2021. A empresa reforça que médicos e pacientes teriam acesso à bula atualizada, por meio do bulário eletrônico.

O presente voto trata do pedido de excepcionalidade para importação de lotes do medicamento Tecfidera® (fumarato de dimetila), em caráter excepcional, com texto de bula desatualizado.

## 2. Análise

A detentora do registro do medicamento, Biogen Brasil Produtos Farmacêuticos Ltda, informa que foram peticionadas duas alterações de texto de bula do produto, relacionadas aos expedientes nº 4522835/20-3 e nº 0557953/21-8, com data máxima de implementação de 19/06/2021 e 10/08/2021, respectivamente. A primeira alteração foi solicitada para a inclusão da informação relacionada à infecção por herpes zoster no item de Advertências e precauções e Reações adversas, conforme se segue:

### **Advertências e precauções**

*Casos de herpes zoster ocorreram com TECFIDERA (fumarato de dimetila). A maioria dos casos não foram graves, entretanto, casos graves, incluindo herpes zoster disseminado, herpes zoster oftálmico, herpes zoster ótico, infecção neurológica por herpes zoster, meningoencefalite por herpes zoster e meningomielite por herpes zoster foram reportados. 13 Estes eventos podem ocorrer a qualquer momento durante o tratamento. Os pacientes em uso de TECFIDERA (fumarato de dimetila) devem ser monitorados considerando sinais e sintomas de herpes zoster, especialmente quando é relatada linfocitopenia concomitante. Se ocorrer infecção por herpes zoster, o tratamento adequado a herpes zoster deve ser administrado. A suspensão do tratamento com TECFIDERA (fumarato de dimetila) deve ser considerada em pacientes com infecções graves até que a infecção seja curada (ver seção 9. Reações Adversas).*

O segundo pleito diz respeito à atualização no que se refere à Leucoencefalopatia Multifocal Progressiva (LMP) nos itens de Contraindicações, Advertências e precauções e Reações adversas:

### **Contraindicações**

*TECFIDERA (fumarato de dimetila) é contraindicado para pacientes com Leucoencefalopatia Multifocal Progressiva (LMP) suspeita ou confirmada.*

### **Advertências e precauções**

*Casos de Leucoencefalopatia Multifocal Progressiva (LMP) foram reportados em pacientes tratados com TECFIDERA (fumarato de dimetila) (ver seção 9. Reações Adversas).*

*LMP é uma infecção oportunista causada pelo vírus John-Cunningham (JCV), que pode ser fatal ou resultar em incapacidade grave. Casos de LMP ocorreram no contexto de linfopenia (contagem abaixo do limite inferior do normal - LIN) com TECFIDERA (fumarato de dimetila), assim como com outros produtos que contêm fumaratos. Linfopenia moderada prolongada à severa parece aumentar o risco de LMP em pacientes tratados com TECFIDERA (fumarato de dimetila), adicionalmente, o risco em pacientes com linfopenia leve não pode ser excluído.*

*Fatores adicionais que podem contribuir para aumentar o risco de desenvolvimento de LMP no contexto de linfopenia são:*

- *Duração do tratamento com TECFIDERA (fumarato de dimetila). Casos de LMP ocorreram após aproximadamente 1 a 5 anos de tratamento, embora a relação exata com a duração do tratamento seja desconhecida;*

- Diminuições acentuadas na contagem de células T CD4+ e, especialmente, de células T CD8+, que são importantes para a defesa imunológica (ver item 9. Reações Adversas), e,

- Tratamento anterior com imunossupressores e imunomoduladores (ver abaixo).

Os médicos devem avaliar seus pacientes para determinar se os sintomas são indicativos de disfunção neurológica e, caso positivo, se esses sintomas são típicos de EM ou possivelmente sugestivos de LMP.

Ao primeiro sinal ou sintoma sugestivo de LMP, o tratamento com TECFIDERA (fumarato de dimetila) deve ser suspenso, e avaliações diagnósticas apropriadas devem ser realizadas, incluindo determinação do DNA do JCV no líquido cefalorraquidiano (LCR) por metodologia de reação em cadeia da polimerase (PCR). Os sintomas de LMP podem ser similares aos de um surto de EM. Os sintomas típicos associados com LMP são diversos, progredindo ao longo de dias a semanas, e incluem fraqueza progressiva de um lado do corpo ou redução na coordenação dos membros, distúrbios na visão e mudanças no pensamento, memória e orientação, levando à confusão e mudanças de personalidade. Os médicos devem ficar alertas principalmente aos sintomas sugestivos de LMP que o paciente pode não notar. Os pacientes devem ser orientados a informar parceiros ou cuidadores sobre o tratamento, uma vez que estes podem notar sintomas que o paciente não esteja ciente.

A LMP pode ocorrer somente na presença de infecção pelo JCV. Deve-se levar em consideração que a influência da linfopenia na precisão do teste de anticorpos anti-JCV no serum não foi estudada em pacientes tratados com TECFIDERA (fumarato de dimetila).

Deve-se observar também que o teste de anticorpo anti-JCV negativo (na presença de uma contagem normal de linfócitos) não exclui a possibilidade de infecção subsequente pelo vírus JC.

Se um paciente desenvolver LMP, o tratamento com TECFIDERA (fumarato de dimetila) deve ser permanentemente descontinuado.

Em consulta ao bulário eletrônico da Anvisa (<https://consultas.anvisa.gov.br/#/bulario/q/?nomeProduto=TECFIDERA>), é possível verificar que as duas alterações se encontram implementadas.

A requerente informa, ainda, que visando a otimização do trabalho na planta de fabricação, bem como o uso racional de material de embalagem, optou-se em elaborar uma arte única de bula contendo ambas as alterações mencionadas nas notificações de alteração de texto de bula, com objetivo de cumprir a implementação até 19/06/2021 (data mais restrita). De acordo com o planejamento de produção, a última importação contendo a arte da bula anterior às notificações supramencionadas, apresentadas a esta ANVISA em 06/03/2020 (exp. 0686989/20-1) deveria ocorrer em maio, cumprindo com a potencial demanda para o Ministério da Saúde (MS) em conformidade com o SUS. A Biogen informa que está em processo de negociação para a aquisição do medicamento pelo referido órgão, com expectativa de finalização para julho de 2021.

A bula constitui o principal meio para se obter informações sobre a segurança e eficácia de determinado produto. Em que pese todo e qualquer medicamento apresente riscos inerentes ao seu consumo, as informações de bula auxiliam na redução de tais riscos. Em posse dos dados de segurança, o profissional prescritor, sempre que possível em conjunto com o paciente, poderá realizar de uma forma mais adequada a avaliação benefício-risco do uso do medicamento.

O texto de bula atualizado do Tecfidera fornece informações importantes sobre a segurança do produto, principalmente relacionada à Leucoencefalopatia Multifocal Progressiva (LMP). **A LMP é uma infecção grave que pode ser ter como desfecho o óbito.** Consta em bula orientações relevantes quanto ao manejo dos casos suspeitos e confirmados de LMP em pacientes tratados com Tecfidera, sendo, inclusive, uma contraindicação de uso. Dessa forma, entende-se como necessária a presença de tais informações na bula do medicamento a ser distribuído.

De acordo com a Resolução RDC 47/2009, a implementação da atualização do texto de bula deveria ocorrer em até 180 dias, após a submissão da alteração.

Dessa forma, a partir de 19/06/2021, os dados referentes aos casos de infecção por herpes zoster em pacientes recebendo Tecfidera já deveriam ser atualizados e implementados na bula.

As alterações solicitadas se referem à questões de segurança. No caso de casos de infecção por herpes zoster em pacientes recebendo Tecfidera, elas foram verificadas por meio de estudos clínicos, relatos espontâneos e bases de dados externas à Biogen, como os bancos de dados eletrônicos de saúde da Europa e Estados Unidos. Já os casos de Leucoencefalopatia Multifocal Progressiva (LMP) no contexto de linfopenia moderada prolongada a severa foram confirmados 6 casos. Todos os 6 casos foram reportados em estudos clínicos (1 caso) ou no cenário pós-comercialização (5 casos) e estavam associados a linfopenia moderada ou severa sustentadas por mais de 6 meses.

Entretanto, a Gerência Geral de Inspeção e Fiscalização Sanitária emitiu a NOTA TÉCNICA Nº 347/2021/SEI/GIMED/GGFIS/DIRE4/ANVISA, indicando provável desabastecimento de mercado do medicamento com alto risco de impacto para a saúde pública.

Considerando o impacto da ausência da disponibilidade do medicamento ou outra alternativa terapêutica no mercado, que atenda a indicação de esclerose múltipla recorrente-remitente, para que haja a concessão da importação em caráter excepcional, é fundamental que a empresa preveja mecanismos diversos ao de simplesmente o acesso ao bulário eletrônico, para informar aos médicos e pacientes, quanto aos casos de infecção por herpes zoster e casos de Leucoencefalopatia Multifocal Progressiva.

### 3. Voto

Diante do impacto da ausência do medicamento para o tratamento da esclerose múltipla recorrente-remitente, voto FAVORÁVEL à concessão e excepcionalidade para a importação do medicamento Tecfidera e a sua distribuição com texto de bula desatualizado.

Entretanto a empresa deve providenciar um Informe Técnico à ser distribuído juntamente com o medicamento que esclareça sobre as informações faltantes na bula do medicamento.



Documento assinado eletronicamente por **Meiruze Sousa Freitas, Diretora**, em 08/07/2021, às 10:59, 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](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 **1511864** e o código  
**CRC 4783DDDE**.

---

Referência: Processo nº 25351.916311/2021-76

SEI nº 1511864