

**VOTO Nº 216/2022/SEI/DIRE2/ANVISA**

Processo nº 25351.906184/2022-88  
Expediente nº 4762590/22-3

Analisa a solicitação de excepcionalidade para liberação de lotes importados do medicamento PURINETHOL (mercaptopurina) comprimido de 50g, cujo estudo de bioequivalência conduziu concluiu pela não bioequivalência entre o produto antes e após tal alteração pós-registro.

Área responsável: CETER/GGMED  
Relator: Meiruze Sousa Freitas

**1. Relatório**

A empresa Aspen Pharma Indústria Farmacêutica Ltda teve inicialmente aprovação pela ANVISA da sua solicitação de excepcionalidade para importação e comercialização do produto PURINETHOL (mercaptopurina) comprimido de 50 mg, dos Lotes 108148 e 110971, em condição diferente do regularizado na ANVISA, por meio do VOTO Nº 81/2022/SEI/DIRE2/ANVISA.

Nessa solicitação a empresa informou que o produto a ser importado é fabricado pela Excella GMBH & CO. KG (Alemanha), mesmo site fabril que o medicamento registrado no Brasil, possui a mesma apresentação comercial, prazo de validade (36 meses), concentração e posologia, porém diferindo quanto à rotulagem em idioma estrangeiro (alemão) e no tipo de amido utilizado na formulação (oxidado).

Na data em que essa solicitação foi avaliada, a alteração do amido tipo CD90 para o tipo MD87, por se tratar de alteração pós-registro para mudança maior de excipiente para formas farmacêuticas sólidas em que se exige estudo de bioequivalência, estava em exigência, para complementação de informação.

Ainda é importante destacar que a empresa também obteve aprovação para apresentação do estudo de bioequivalência por Termo de Compromisso, conforme deliberado pela Diretoria Colegiada subsidiado pelo VOTO Nº 229/2021/SEI/DIRE2/ANVISA.

Após a aprovação excepcional para a importação e comercialização do produto PURINETHOL (mercaptopurina), a empresa informou a ANVISA o resultado insatisfatório do estudo de bioequivalência entre o produto antes e após a realização da alteração pós registro (alteração do excipiente amido de milho oxidado CD90 para amido oxidado MD87).

Neste sentido, o pleito atual trata da decisão de se manter a excepcionalidade para importação e comercialização do produto PURINETHOL (mercaptopurina) comprimido de 50 mg, dos Lotes 108148 e 110971, em condição diferente do regularizado na ANVISA, já concedida por esta ANVISA nos termos do voto da relatora – Voto nº 81/2022/SEI/DIRE2/Anvisa e deliberada pela Diretoria Colegiada, por meio do Circuito Deliberativo – CD 450/2022, em 26/4/2022. Contudo, no momento, já é conhecido o resultado não satisfatório do estudo de bioequivalência.

Assim a empresa Aspen Pharma Indústria Farmacêutica Ltda, solicita a liberação dos lotes já importados da Alemanha, para abastecimento temporário do mercado, enquanto seguem as discussões técnicas para a adequação do pós-registro desse medicamento.

**2. Análise**

Para avaliação da situação apresentada a empresa apresentou racional técnico sobre a situação do resultado de não bioequivalência entre o produto antes e após a realização da alteração pós registro (alteração do excipiente amido de milho oxidado CD90 para amido oxidado MD87). Com os dados apresentados, a empresa afirma que o resultado obtido demonstrou a bioequivalência para o parâmetro Área sob a curva (ASC), ou seja, o intervalo de confiança obtido ficou dentro do intervalo de 80 a 125%. No entanto, a empresa também declarou que a bioequivalência não foi demonstrada para o parâmetro Concentração máxima (Cmax), já que o resultado obtido não ficou dentro do intervalo de 80 - 125%.

No documento apresentado pela empresa SEI (2042894), o pico médio de concentração do produto teste foi 30% maior do que o esperado, o que afetou o resultado final. A empresa também destacou no mesmo documento, que apesar do pico da concentração máxima ter sido maior, não foram observadas diferenças substanciais entre as formulações em relação a efeitos adversos considerados graves.

A empresa ainda descreve que, a alteração do amido no produto que resultou na não bioequivalência do mesmo em relação à condição anterior, não significa haver risco à segurança dos usuários, isso após realizar a revisão de informações no banco de dados da empresa Global, onde não foi atribuída nenhuma preocupação relacionada a segurança no uso da nova formulação. E assim concluiu que mesmo não atendendo o critério padrão de bioequivalência, a alteração do excipiente amido não confere risco à segurança e a qualidade do produto.

A Coordenação de Equivalência Terapêutica (CETER), avaliou a documentação apresentada pela empresa e se posicionou conforme NOTA TÉCNICA Nº 23/2022/SEI/CETER/GESEF/GGMED/DIRE2/ANVISA, constante deste processo. Quanto ao estudo de bioequivalência, afirmou que não é possível aprovação deste estudo, e consequentemente o deferimento da alteração pós registro vinculada. Acrescentou também, que estudo de bioequivalência realizado não tem como objetivo a avaliação de qualquer dado relacionado à segurança na administração do produto. Porém, sobre a questão da liberação dos lotes importados, em virtude de potencial desabastecimento do medicamento, se posicionou de forma favorável.

Assinale-se, ainda que a Coordenação de Equivalência Terapêutica (CETER) e a Gerência de Avaliação de Eficácia e Segurança (GESEF) foram instadas a avaliar o risco do produto, considerando a situação atual de não bioequivalência entre o produto antes e após a realização da alteração pós registro (alteração do excipiente amido de milho oxidado CD90 para amido oxidado MD87) e não conformidade para o parâmetro Concentração máxima (Cmax).

Neste sentido a CETER se posicionou por meio do DESPACHO Nº

63/2022/SEI/CETER/GGMED/DIRE2/ANVISA no qual destacou "que pelo deslocamento do parâmetro  $C_{max}$  para acima do limite de aceitação no estudo em questão, pode-se esperar que as reações adversas do medicamento sejam mais frequentes e de magnitude maior do que aquelas oriundas da administração do produto anteriormente à alteração pós registro, embora não seja possível determinar o grau deste aumento."

A GESEF por sua vez, expôs sua avaliação por meio do DESPACHO N° 129/2022/SEI/GESEF/GGMED/DIRE2/ANVISA em que destacou a seguir:

"... que o deslocamento do parâmetro  $C_{max}$  para acima do limite de aceitação no estudo em questão pode representar um risco à segurança do produto, podendo se esperar que as reações adversas do medicamento sejam mais frequentes e de magnitude maior do que aquelas oriundas da administração do produto anteriormente à alteração pós registro, embora não seja possível determinar o grau deste aumento."

"... estudos de bioequivalência são, em geral, conduzidos para avaliar o perfil farmacocinético de um produto. Os relatos de segurança desses estudos obviamente não podem ser ignorados, mas não podem ser interpretados como evidências robustas de segurança de uma formulação, em especial quando são conduzidos com administração em dose única, como é o caso do estudo STPH 24/19. Considerando que a indicação clínica atualmente aprovada de Purinethol pressupõe administração de doses múltiplas e em longo prazo, os dados da avaliação de segurança do estudo STPH 24/19 isoladamente não suportam a alegação que o  $C_{max}$  aumentado não teria impacto no perfil de segurança do produto."

"... Na análise de risco apresentada, a empresa alega ainda que a mercaptopurina é consolidada como um ativo de alta variabilidade, fazendo com que critérios padrão de bioequivalência não sejam atendidos. Entretanto, esta alegação não se sustenta frente à manifestação da FDA que, no relatório referenciado pela própria empresa, afirma que previamente à condução do estudo PXL207444 foi estabelecido que o IC 90% das médias geométricas de  $C_{max}$ ,  $AUC(0-t)$  e  $AUC(0-inf)$  deveriam estar contidos dentro do intervalo 80-125%.

Portanto, as alegações apresentadas pela requerente não são suficientes para suportar a afirmação que a alteração da formulação não compromete a segurança do produto. Não é possível descartar que a alteração do perfil farmacocinético com o aumento de  $C_{max}$  com a nova formulação de Purinethol possa impactar o perfil de segurança do produto."

Convém ressaltar que, apesar das avaliações de risco realizadas pelas áreas, onde a empresa não conseguiu demonstrar com a documentação apresentada, que a alteração da formulação não compromete a segurança do produto, a GESEF e a CETER foram favoráveis a liberação dos lotes objetos deste pleito considerando a característica deste medicamento.

Neste sentido, vale repisar, que o medicamento Purinethol, 50 mg, é um anti-neoplásico indicado para Leucemia uso adulto e pediátrico, além de único produto registrado junto à Anvisa que contém o ingrediente farmacêutico ativo mercaptopurina.

Ademais, conforme já apontado anteriormente pela GGFIS, o cenário de desabastecimento de mercado é de **ALTO RISCO DE IMPACTO PARA A SAÚDE PÚBLICA** (SEI 1822532).

Por fim ainda saliento que o produto é considerado droga órfã pelo EMA (European Medicines Agency), além de estar regularizado na Alemanha (Puri- Nethol), Reino Unido ( Hanixol 50 mg) e Irlanda ( Mercaptopurine 50 mg).

### 3. Voto

Diante do exposto voto **pela Aprovação** da solicitação de autorização excepcional, para liberação dos lotes importados de n°s **108148 e 110971** do medicamento PURINETHOL (mercaptopurina) comprimido de 50 mg, considerando o alto risco de desabastecimento do produto sendo ele único no mercado e com isso evitando que os pacientes que fazem uso do mesmo, interrompam seu tratamento.

Reforço ainda, e reitero para esta aprovação as mesmas condições impostas nas deliberações anteriores, em conformidade com a resolução RDC n° 400, de 2020 :

- Os lotes de medicamento objeto da solicitação não poderão ser comercializados em farmácias e drogarias;

- A bula atualizada do medicamento aprovada pela Anvisa deverá estar disponível no Bulário Eletrônico da Anvisa;

- A empresa deverá fazer um comunicado aos distribuidores e serviços de saúde referente à disponibilização da bula atualizada no Bulário Eletrônico da Anvisa;

- A empresa deverá disponibilizar junto a cada embalagem do medicamento folheto informativo na língua portuguesa, contemplando todos os detalhes técnicos de uso do produto, para a consulta do profissional de saúde, de modo a permitir o uso inequívoco e seguro do medicamento.

Acrescento ainda, que a empresa deve apresentar:

- Um Plano de Minimização de Risco, com um acompanhamento ativo dos pacientes que receberem a nova formulação, para que se avalie o perfil de segurança da nova formulação.

- Realizar um comunicado efetivo aos profissionais de saúde quanto às alterações do perfil farmacocinético do produto, com potencial impacto na dose a ser administrada ao paciente.

Ademais a empresa deverá atuar para a regularização da situação quanto a petição de pós-registro para mudança maior de excipiente para formas farmacêuticas sólidas e adequação do medicamento PURINETHOL.

Sendo este o voto que submeto a deliberação pela Diretoria Colegiada.

Por fim solicito a inclusão deste voto em Circuito Deliberativo.



Documento assinado eletronicamente por **Meiruze Sousa Freitas, Diretora**, em 24/10/2022, às 13:50, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no § 3º do art. 4º do Decreto n° 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 **2076148** e o código CRC **F1210336**.