

**VOTO Nº 205/2022/SEI/DIRE4/ANVISA**

Processo nº 25351.930035/2022-30

Expediente nº 4911032/22-7

Analisa solicitação para a ampliação, em caráter excepcional, do prazo de validade dos lotes 8156, 8157, 8155, 8158 do medicamento Purinethol (mercaptopurina) comprimido de 50 mg, fabricado pela empresa Excella GMBH & CO. KG, Alemanha.

Área responsável: Gerência-Geral de Medicamentos (GGMED/DIRE2)

Relator: Rômison Rodrigues Mota

**1. Relatório**

Trata-se de solicitação apresentada pela empresa Aspen Pharma, alusiva à autorização, em caráter excepcional, para ampliação do prazo de validade para 48 meses dos lotes 8156, 8157, 8155, 8158 do medicamento Purinethol (mercaptopurina) comprimido de 50 mg, fabricado pela empresa Excella GMBH & CO. KG, Alemanha (SEI 2107863).

A empresa relata que o medicamento Purinethol (mercaptopurina) está classificado como um medicamento de referência, único no mercado, indicado para leucemia aguda em adultos e crianças. O produto é utilizado em protocolos clínicos em combinação com metotrexato como tratamento padrão para a etapa de consolidação da remissão e manutenção da LLA, sendo superior a outros regimes multimedicamentosos, aumentando a taxa de cura de pacientes de alto risco. Por este motivo, o medicamento possui grande apelo clínico, sendo de imensurável necessidade médica.

Devido à interrupção no fornecimento de um dos excipientes utilizado na fabricação do medicamento, foi necessário realizar uma alteração na sua formulação para substituição desse excipiente (de amido tipo CD90 para o tipo MD87). Trata-se de alteração de formulação que já se encontra aprovada e implementada desde 2018, em mais de 40 países.

Considerando que a situação de regularização do produto ainda não está finalizada, e de forma a evitar o desabastecimento do mercado, a Aspen Pharma solicitou à Anvisa autorização excepcional para importação de 23.000 unidades do medicamento Purinethol (mercaptopurina), registrado e comercializado na Alemanha, para abastecimento emergencial do mercado. Essa importação foi autorizada pela Agência em maio de 2022, com compromisso de apresentação posterior do estudo de bioequivalência, que se encontrava em andamento. Em julho 2022, o estudo de bioequivalência foi concluído, porém, não atendeu os requisitos estabelecidos na regulamentação. Diante dessa informação, a liberação do medicamento importado da Alemanha, previamente autorizada, ficou sobrestada até a apresentação de dados complementares.

A empresa assevera que estão disponíveis no país lotes do medicamento

Purinethol com validade até 31 de outubro de 2022, e considerando que existem estudos de estabilidade que permitiriam a ampliação do prazo de validade para 48 meses, a ABHH - Associação Brasileira de Hematologia, Hemoterapia e Terapia Celular e a SOBOPE - Sociedade Brasileira de Oncologia Pediátrica (SEI 2107864) solicitaram à empresa a extensão do prazo de validade dos lotes 8156, 8157, 8155 e 8158, conforme descrito na tabela abaixo, como uma medida emergencial e necessária para permitir a continuidade do tratamento dos pacientes mais graves, enquanto não há a aprovação da Anvisa para liberação dos lotes importados da Alemanha, bem como a regularização do produto no país.

<b>Produto</b>	<b>Lote</b>	<b>Fabricação</b>	<b>Validade</b>
PURINETHOL 50MG CT FR VD AMB x 25 -ASPEN	8156	31/10/2019	31/10/2022
PURINETHOL 50MG CT FR VD AMB x 25 -ASPEN	8157	31/10/2019	31/10/2022
PURINETHOL 50MG CT FR VD AMB x 25 -ASPEN	8155	31/10/2019	31/10/2022
PURINETHOL 50MG CT FR VD AMB x 25 -ASPEN	8158	31/10/2019	31/10/2022

## 2. **Análise**

Inicialmente, cumpre esclarecer que, em razão da ausência da Diretora Meiruze de Sousa Freitas, da Segunda Diretoria, por motivo de férias, eu, enquanto Diretor desta Anvisa, assumi a relatoria do tema, de modo que o processo possa ser deliberado pela Diretoria Colegiada da Anvisa com a urgência que o caso requer.

Como exposto no relatório, devido à interrupção no fornecimento de um dos excipientes utilizado na fabricação do medicamento Purinethol, a empresa realizou alteração na sua formulação para sua substituição.

Assim, a empresa solicitou mudança maior de excipientes em 30/08/2021 por meio do expediente 3414758/21-6 e, paralelamente, ampliação do prazo de validade de 36 para 48 meses por meio do expediente 3414765/21-9. Atualmente, as mudanças pós-registro aguardam decisão quanto ao estudo de bioequivalência.

Diante desse cenário, e considerando que se trata de medicamento único de mercado, a Diretoria Colegiada da Anvisa autorizou diversas solicitações em caráter excepcional solicitadas pela empresa, com o objetivo de manter o produto disponível para o tratamento e aumentar a taxa de cura de pacientes.

Assim, inicialmente a Diretoria Colegiada da Anvisa autorizou excepcionalmente que a empresa celebrasse termo de compromisso para a realização do estudo de bioequivalência, que deveria ser submetido à Anvisa até junho de 2022, nos termos do Voto nº 229/2021/SEI/DIRE2/ANVISA (processo SEI 25351.932815/2021-33).

Nesse ínterim, a Aspen Pharma solicitou autorização excepcional para importação de 23.000 unidades do medicamento Purinethol (mercaptopurina), registrado e comercializado na Alemanha, para abastecimento emergencial do mercado. Essa importação foi autorizada pela Anvisa em maio de 2022, nos termos do Voto nº 81/2022/SEI/DIRE2/ANVISA (SEI 1837192), com compromisso de apresentação posterior do estudo de bioequivalência, que se encontrava em andamento. Na data em que tal solicitação foi avaliada, as petições pós-registro supracitadas estavam em exigência,

para complementação de informação.

Em julho 2022, o estudo de bioequivalência foi concluído, porém, não atendeu os requisitos estabelecidos na regulamentação brasileira. Diante dessa informação, a liberação do medicamento importado da Alemanha, previamente autorizada, ficou sobrestada até a apresentação de dados complementares.

Um racional técnico foi apresentado à Anvisa, para demonstrar que, apesar do resultado obtido no estudo de bioequivalência, não houve impacto na qualidade, eficácia e segurança do produto.

A fim de subsidiar o pleito ora em análise, a empresa encaminhou resultados de 6 meses de estudos de estabilidade acelerado (40°C/75% RH) e de 48 meses de longa duração (30°C/75% RH) referentes aos lotes 13-03031, 13-03282 e 13-03423, fabricados em 2013 (SEI 2107865).

A solicitação foi avaliada pela Gerência-Geral de Inspeção e Fiscalização Sanitária (GGFIS), que realizou análise de risco de desabastecimento de mercado e confirmou que é provável que haja desabastecimento de mercado com alto risco de impacto para a saúde pública pela indisponibilidade do medicamento Purinethol (SEI 2110960).

A Gerência-Geral de Medicamentos (GGMED) manifestou-se por meio da Nota Técnica nº 67/2022/SEI/GQMED/GGMED/DIRE2/ANVISA (SEI 2113404), do qual se destaca o que se segue.

A área ressalta que foram realizados os testes de aparência, identificação, dureza, dissolução, teor, substâncias relacionadas e ensaios microbiológicos, e que a empresa não havia apresentado as especificações adotadas nos estudos, apenas indicado que os resultados encontrados estariam dentro dos limites propostos. Entretanto, em consulta ao processo de registro (petição primária 9699431111), foi constatado que as especificações aprovadas são atendidas.

A área assevera que os dados apresentados de fato sustentam um prazo de validade de 48 meses para o medicamento Purinethol (mercaptopurina) comprimido de 50 mg, conforme condições aprovadas atualmente no Brasil. Essa afirmação parte do pressuposto que os lotes supracitados foram fabricados e analisados conforme aprovado junto à Anvisa.

Em sua conclusão, a GGMED se manifesta de forma favorável ao pleito, considerando o cenário de desabastecimento enfrentado, com alto risco de impacto para a saúde pública, bem como a importância clínica do medicamento. A área sugere, ainda, que seja apresentado plano para alteração do prazo de validade nas embalagens primária e secundária do medicamento, que deveria ser aprovado pela Anvisa.

Em que pese a pertinente ponderação apresentada pela GGMED, entendo que, nesse momento, não seria razoável condicionar a aprovação do presente pleito à apresentação e aprovação, pela Anvisa, de plano para alteração do prazo de validade, considerando a importância clínica do medicamento, e o cenário de desabastecimento configurado, com alto impacto para a saúde pública.

Como exposto por duas entidades médicas, há estabelecimentos de saúde com estoque remanescente, de modo que a extensão do prazo de validade beneficiará tais instituições e evitará a interrupção do tratamento de diversos pacientes, motivo pelo qual guardo o entendimento de que a autorização excepcional não pode ser condicionada como sugeriu a GGMED. Desse modo, tão logo o pleito seja deliberado, a empresa poderá comunicar imediatamente aos serviços de saúde que a ampliação excepcional do prazo de validade foi autorizada pela Anvisa.

Contudo, entendo que a empresa deve adotar ações para garantir que os lotes objeto da presente excepcionalidade sejam devidamente documentados em seu Sistema de Qualidade para fins de rastreabilidade. Ademais, a empresa deverá apresentar à Anvisa plano de mitigação de risco e de eventual adequação das embalagens, que irá avaliá-lo e comunicar à empresa caso haja necessidade de qualquer alteração das ações propostas.

### 3. Voto

Por todo exposto, considerando o alto risco de desabastecimento de produto único no mercado e o impacto à saúde decorrente da eventual interrupção do tratamento dos pacientes que dele fazem uso, voto pela **APROVAÇÃO** da solicitação para ampliação, em caráter excepcional, do prazo de validade para 48 meses dos lotes 8156, 8157, 8155, 8158 do produto Purinethol (mercaptipurina), comprimido de 50 mg, fabricado pela empresa Excella GMBH & CO. KG, Alemanha.

A empresa deve **emitir comunicados aos distribuidores e serviços de saúde para informar sobre a ampliação excepcional do prazo de validade dos lotes supracitados; deve garantir que os lotes objeto da presente excepcionalidade sejam devidamente identificados/documentados no Sistema de Qualidade para fins de rastreabilidade, o que permitirá acompanhar e monitorar eventos adversos e reclamações técnicas recebidos por meio do sistema de Farmacovigilância ou Queixa Técnica; e deve apresentar à Anvisa plano contendo ações de mitigação de risco.**

Submeto à apreciação e deliberação da Diretoria Colegiada da Anvisa por meio de Circuito Deliberativo.

**Rômison Rodrigues Mota**

Diretor

Quarta Diretoria da Anvisa



Documento assinado eletronicamente por **Romison Rodrigues Mota, Diretor**, em 12/11/2022, às 19:23, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no § 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 **2136908** e o código CRC **872D5E02**.