

**VOTO Nº 299/2022/SEI/DIRE2/ANVISA**

Processo nº 25351.936096/2022-19

Expediente nº 5092500/22-1

Excepcionalidade para para comercialização do medicamento Defitelio com condições de armazenamento diferentes das aprovadas.

Área responsável: Gerência Geral de Prod. Biológicos, Rad., Sangue, Tecidos, Células, Órgãos e Prod. de Ter. Avançadas - GGBIO

Relatora: Meiruze Sousa Freitas

**1. Relatório**

Esta Segunda Diretoria recebeu solicitação excepcional da empresa Zodiac Produtos Farmacêuticos S.A. para a comercialização, em caráter temporário, do medicamento Defitelio (defibrotida) até a aprovação do pós-registro de alteração de temperatura de armazenagem de 15°C a 30°C para de 15°C a 25°C.

Recentemente, a empresa Zodiac foi informada pelo fabricante sobre a ocorrência de um resultado fora da especificação(OOS), obtido para o ensaio biológico de plasmina de 25 U/mg (27-39 U/mg), em estudo de estabilidade de acompanhamento, para o lote 19G11, no último tempo de 36 meses, em condição de 30°C/75% UR, lote este não enviado nem comercializado no Brasil.

De posse dessa informação, a Zodiac procedeu com o reporte do resultado OOS, em atendimento a RDC nº 658/2022, via sistema NOTIVISA (Protocolo 2022.11.002668) e processo SEI-Anvisa (Protocolo 2154053).

Como resposta ao NOTIVISA, a empresa agendou reunião com a COINS para apresentação e discussão do desvio, ocasião em que foi orientada à solicitar pedido de excepcionalidade, visto que a proposta da empresa é a de distribuir o produto tal qual aprovado, mas com uma carta aos profissionais de saúde, informando sobre a necessidade de armazenamento do produto na temperatura de 15-25°C.

O medicamento DEFITELIO (defibrotida) 80 mg/ml é um medicamento biológico, de uso hospitalar, devidamente registrado desde 11/03/2019 pela Zodiac, possui indicação aprovada pela Anvisa para o tratamento de pacientes adultos e pediátricos com doença veno-oclusiva hepática (VOD) também conhecida como síndrome da obstrução sinusoidal (SOS), com disfunção renal ou pulmonar após transplante de células-tronco hematopoiéticas (TCTH).

O DEFITELIO é fabricado pela Patheon Italia S.P.A, onde a Zodiac importa este medicamento em sua forma acabada, na condição de armazenamento de 15°C a 30°C e prazo de validade de 36 meses.

Segue a relação dos lotes que solicitamos essa excepcionalidade:

- Lote: 20G04B; quantidade: 26 unidades;
- Lote: 21G07C; quantidade: 100 unidades (Brasil) 201 unidades (ainda em posse do fabricante);
- Lote: 21G13A; quantidade: 201 unidades (ainda em posse do fabricante).

A Zodiac informa que PROCEDERÁ com o pedido de alteração pós-registro de DEFITELIO para alteração dos cuidados de armazenamento, assim que a documentação estiver disponível.

Desta forma, a empresa solicita autorização para a realização da venda de DEFITELIO, com a necessidade de temperatura de armazenagem de “15°C-25°C” diferente do atualmente aprovado que é de 15°C a 30°C, até que esta nova condição esteja aprovada pela Agência.

## 2. **Análise**

O ensaio biológico de plasmina é o ensaio de potência realizado para caracterização, controle e monitoramento do produto. Como ação de mitigação, o fabricante implementou uma análise mensal (pontos adicionais) aos estudos em andamento para revisar os modelos estatísticos à medida que os dados se tornam disponíveis.

A empresa relata que uma investigação sobre o ocorrido foi iniciada e ainda está em andamento para a identificação da causa-raiz. Diante dos dados conhecidos, o fabricante recomenda a alteração nos cuidados de armazenamento de DEFITELIO de 15°C-30°C para 15°C-25°C por possuir resultados de estabilidade dentro da especificação, inclusive para o ensaio de plasmina, nesta condição de temperatura proposta. Importante mencionar que a condição de armazenamento proposta (15°C-25°C) já é praticada pelo fabricante (Patheon) e o importador (Zodiac), inclusive durante o transporte para o Brasil, uma vez que essa é a condição aprovada para DEFITELIO em outros países.

A empresa Zodiac também realizou reunião junto à GPBIO para apresentação de dados de estabilidade do produto e das medidas em andamento para garantir o uso seguro de Defitelio (2191041). De acordo com os dados apresentados, o produto mantém sua estabilidade dentro das especificações durante todo o tempo de armazenamento de 36 meses a 25°C, apesar de resultados fora de tendência, próximo ou no limite inferior de especificação, terem sido observados para lotes fabricados em 2020 avaliados aos 24 meses e para lotes fabricados em 2021 aos 12 meses, sendo que a testagem nos tempos subsequentes foi satisfatória e dentro da tendência característica de estabilidade do produto.

A empresa também testou o lote 19G11 no tempo adicional de 38 meses e o resultado para o ensaio de plasmina foi satisfatório. Pelos dados apresentados, não é possível determinar se há algum problema de qualidade com o produto, se o perfil de estabilidade do produto é diferente daquele inicialmente avaliado no registro (com a adição de mais dados provenientes de outros lotes um perfil mais robusto pode ser estabelecido), ou se há alguma questão com o método, que poderia ter uma variabilidade acima da esperada, considerando se tratar de um ensaio biológico, para o qual já se assume uma variabilidade intrínseca.

Adicionalmente, a empresa pontua que DEFITELIO é a única opção de tratamento aprovada na Anvisa para o tratamento da VOD. Múltiplos agentes anticoagulantes e trombolíticos (por exemplo, ativador do plasminogênio tecidual [tPA], antitrombina-III e

prostaglandina E1) foram avaliados ao longo dos anos quanto ao seu potencial para tratar VOD. No entanto, esses tratamentos foram largamente abandonados, devido à alta incidência de complicações hemorrágicas, especialmente em pacientes com DMO, ou devido à evidência de suporte limitada ou inexistente. Antioxidantes, como a N-acetilcisteína, também não demonstraram eficácia em ensaios clínicos controlados. O uso de ácido ursodesoxicólico foi sugerido para profilaxia da VOD e tem sido amplamente utilizado como parte do melhor padrão de tratamento para VOD, porém sem indicação de bula da Anvisa.

A Zodiac preocupada em garantir a estabilidade de DEFITELIO e dar transparência ao fato, se propõe a disponibilizar um comunicado para toda a cadeia de distribuição (distribuidores/clínicas/hospitais) sobre a condição de armazenamento do produto para 15°C a 25°C, uma vez que a condição descrita em rotulagem é de 15°C a 30°C.

Essa ação seria temporária e extraordinária a ser realizada na distribuição de DEFITELIO até que a empresa obtenha o deferimento da nova condição de armazenamento por esta Agência.

Dada a especificidade do seu uso, a demanda média de DEFITELIO é de apenas 30 unidades/mês. Segundo levantamento realizado, atualmente há 26 unidades de DEFITELIO (Lote 20G04B) disponíveis em 2 distribuidores (Oncoprod/Oncorio) e outras 100 unidades (Lote 21G07C) deram entrada no estoque neste mês de dezembro, possuindo cobertura até março/2023. Ainda, o fabricante possui em estoque a quantia de 402 unidades, sendo a próxima importação prevista para ocorrer em fevereiro/2023.

A empresa afirma que ponderou todos os aspectos relevantes para este pedido de excepcionalidade com o objetivo de mitigar o risco sanitário para esta solicitação. Ainda, ratifica que todo o suporte necessário aos clientes finais será realizado por meio do canal de atendimento ao consumidor (SAC).

Em termos de risco ao paciente, a empresa realizou uma análise dos dados de seu sistema de farmacovigilância e não localizou queixas a respeito da perda de eficácia do produto. Informou também que todos os lotes representativos dos lotes fora de tendência afetados foram utilizados muito antes do tempo de 36 meses e não há estoque disponível no Brasil dos lotes representativos do lote fora de especificação.

A empresa propõe as seguintes medidas até que a investigação sobre a causa-raiz do desvio seja concluída:

- Continuar a análise de pontos de tempo adicionais e revisar os modelos estatísticos à medida que os dados se tornam disponíveis;
- Continuar o monitoramento semanal de Segurança Médica/PV dos mercados da Zona IV;
- Alterar as condições de armazenamento para os mercados da Zona IV para armazenamento entre 15 - 25° C (Não congelar);
- Informar o usuário final sobre a mudança nas condições de armazenamento por meio de carta Direta ao Profissional de Saúde (DHPC), a ser adicionada às caixas quando da distribuição do produto e que também será enviada ao centro de transplantes do Brasil que já adquiriram o produto anteriormente.

Com relação à submissão de alteração pós-registro de alteração dos cuidados de armazenamento, foi informado que a empresa a protocolará junto à Anvisa em janeiro de 2023, mas que solicitará a sua desistência caso a investigação conclua que não é necessária a alteração definitiva da temperatura de armazenamento.

Com relação às propostas apresentadas pela empresa, esta relatoria entende

serem adequadas, considerando se tratar de um medicamento de uso restrito a hospital, sendo permitido a esse tipo de produto o seu armazenamento em temperatura ambiente até 25° C, desde que suportado por dados de estudo de estabilidade, conforme disposto na RDC nº 412/2020.

### 3. Voto

Por todo exposto, voto pela aprovação do pedido de excepcionalidade para a comercialização, em caráter temporário, dos lotes do medicamento Defitelio (defibrotida):

- Lote: 20G04B; quantidade: 26 unidades;
- Lote: 21G07C; quantidade: 100 unidades (Brasil) 201 unidades (ainda em posse do fabricante);
- Lote: 21G13A; quantidade: 201 unidades (ainda em posse do fabricante).

Considerando que a doença veno-oclusiva hepática (VOD) é uma condição grave de ameaça à vida com taxa de mortalidade acima de 80% se não tratada, sendo o Defitelio o único medicamento aprovado para o tratamento da VOD globalmente e o seu não fornecimento é de grande impacto aos pacientes em tratamento e não há evidência de associação entre eventos adversos relatados desde janeiro de 2019 a agosto de 2022, permanecendo positivo o perfil de benefício-risco do produto.

Solicito inclusão em circuito deliberativo para decisão final à soberania da Diretoria Colegiada da ANVISA.



Documento assinado eletronicamente por **Meiruze Sousa Freitas, Diretora**, em 23/12/2022, às 15:55, 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 **2192039** e o código CRC **839D689B**.