

VOTO Nº 86/2022/SEI/DIRE2/ANVISA

Processo nº 25351.906409/2022-04

Expediente nº 1668554/22-4

Analisa solicitação de excepcionalidade da empresa Zalika para execução de teste de equivalência farmacêutica de medicamento.

Área responsável: GGMED

Relator: Meiruze Sousa Freitas

1. **Relatório**

Cuida-se do pedido da empresa Zalika Farmacêutica Ltda., em caráter excepcional, para execução do teste de Equivalência Farmacêutica entre o medicamento teste bussulfano (Shilpa Medicare) e o medicamento referência nacional Busilvex® (Laboratórios Pierre Fabre do Brasil Ltda) lote AK6840B (vencido desde 31/12/21).

Conforme informado no documento SEI 1809429, o medicamento bussulfano é essencial no transplante de medula óssea, pois compõe diversos regimes de condicionamento da medula óssea, por se tratar de uma quimioterapia que precede a infusão nos pacientes das células tronco hematopoiéticas. Este produto prepara/condiciona a medula óssea, para que possa receber uma "nova medula". Este fármaco está no mercado desde 1959, não se trata de medicamento inovador ou em fase de testes clínicos, é um medicamento consagrado e mundialmente utilizado em todos os centros médicos dedicados ao Transplante de Medula Óssea como terapia curativa.

O bussulfano é destinado ao tratamento condicionante antes do transplante convencional de células progenitoras hematopoiéticas em doentes adultos e pediátricos.

Diante da importância vital do bussulfano para preparação do organismo de pacientes para o Transplante de Medula Óssea (TMO), em junho/21 esta Agência prorrogou o prazo de validade de dois lotes do medicamento referência Busilvex® (Laboratórios Pierre Fabre do Brasil Ltda), disponíveis atualmente no mercado brasileiro (AK6840B e AK6840B_1), para 30 meses. Sendo assim, o prazo de validade estendido permaneceu até o dia 31/dezembro/2021.

Diante da importância vital do bussulfano em maio de 2021, a Diretoria Colegiada desta Agência prorrogou o prazo de validade de dois lotes do medicamento referência Busilvex® (Laboratórios Pierre Fabre do Brasil Ltda), disponíveis atualmente no mercado brasileiro (AK6840B e AK6840B_1), para 30 meses, pedido analisado por meio do Processo 25351.910165/2021-75. Sendo assim, o prazo de validade estendido permaneceu até o dia 31/dezembro/2021. O mesmo medicamento comercializado na França, possui prazo de validade de 36 meses, conforme descrito no site EMC – Eletronic Medicines Compedium do Reino Unido.

A empresa Zalika Farmacêutica Ltda. informa que após uma busca infundável do medicamento referência Busilvex® em 2021, conseguiu adquirir apenas 10 caixas do lote

AK6840B, viáveis apenas para a condução do Estudo de Equivalência Farmacêutica pelo Centro REBLAS.

No cenário mundial, o **Busulfex®** possui aprovações de Autoridades Reguladoras como FDA, EMA, Health-Canada e TGA (Austrália), como detentora do registro a empresa **Otsuka Pharmaceutical Co., Ltd.**, e fabricantes as empresas Patheon Manufacturing Services e Baxter Oncology GmbH, bem como mantém acordos comerciais com a Pierre Fabre da França e Brasil.

O medicamento referência nacional, o **Busilvex®**, possui como detentora do registro a empresa **Pierre Fabre**, com o fabricante registrado a Patheon Manufacturing Services.

Já o medicamento genérico **bussulfano (Shilpa)**, o qual a **Zalika pretende registrar**, possui a sua própria produção de API e produto acabado, com aprovações nos EUA (FDA), Colômbia, França, Espanha e Áustria.

A empresa Shilpa utilizou para o desenvolvimento do seu medicamento bussulfano foi o referência Busilvex® - Pierre Fabre. A similaridade e equivalência entre bussulfano (Shilpa) X Busilvex® (Pierre Fabre) foi demonstrada através da comparação entre as fórmulas e os perfis de impurezas de ambos os produtos. Segundo o item XII do Art 2º da RDC nº 31/2010, equivalentes farmacêuticos são medicamentos que possuem mesma forma farmacêutica, mesma via de administração e mesma quantidade de IFA, podendo ou não conter excipientes idênticos, desde que bem estabelecidos para a função destinada. Desta forma, a empresa concluiu que os três produtos (Busulfex® - Otsuka Pharmaceutical Co., Ltd., Busilvex® - Pierre Fabre e bussulfano – Shilpa Medicare) são equivalentes e possuem a mesma segurança e eficácia.

Ressalta-se que em 09/04/2020 a Empresa Pierre Fabre do Brasil Ltda solicitou descontinuação temporária de importação para o medicamento Busilvex® e em 30/11/2020 a empresa peticionou descontinuação definitiva.

Isto posto, a Zalika Farmacêutica Ltda vem solicitar, EM CARÁTER EXCEPCIONAL, a **aprovação desta Agência para execução do teste de Equivalência Farmacêutica entre o medicamento referência Busilvex® (Laboratórios Pierre Fabre do Brasil Ltda) lote AK6840B (vencido desde 31/12/21) e o medicamento bussulfano (Shilpa Medicare)**, com o único e específico intuito de executar os testes de equivalência farmacêutica (em até 60 dias), os quais estão completamente alinhados com o EQFAR (Ephar) para serem conduzidos de forma imediata, como preconiza a legislação brasileira vigente para categoria genéricos, haja vista que o medicamento referência está fora do mercado brasileiro desde meados de Julho/2021 e os pacientes encontram-se atualmente sem opção para o tratamento prévio ao transplante de medula óssea ou de células progenitoras hematopoiéticas.

Para a condução do Estudo de Equivalência Farmacêutica pelo Centro habilitado, a Requerente adquiriu o último lote (AK6840B) do produto referência BUSILVEX disponível em território nacional, o qual possuía data de validade estendida até 30/12/2021. No entanto, o placebo e o produto teste provenientes da SHILPA MEDICARE LTD tiveram atrasos no deferimento da Licença de Importação, o que culminou na disponibilização das amostras ao Centro EPHAR apenas em 02/02/2022.

2. **Análise**

A fim de subsidiar a análise deste pedido, foi solicitada a manifestação da

Gerência-Geral de Medicamentos e Produtos Biológicos (GGMED), que emitiu a NOTA TÉCNICA Nº 103/2022/SEI/GGMED/DIRE2/ANVISA (SEI 1841631).

A importação do medicamento Busilvex® (Pierre Fabre) foi descontinuada definitivamente no Brasil desde final de 2020, e as unidades de saúde têm importado outros medicamentos com o princípio ativo bussulfano, para seu uso exclusivo, por meio de pedido excepcional amparadas na RESOLUÇÃO RDC Nº 488, DE 7 DE ABRIL DE 2021.

Em 11/03/2022, a Gerência de Avaliação de Qualidade de Medicamentos Sintéticos (GQMED), juntamente com a GGMED e a Coordenação de Equivalência Farmacêutica (CETER), reuniu-se com os representantes da empresa ZALIKA para tratar previamente este pedido. Assim, a GQMED e GGMED se manifestaram que, em uma perspectiva de benefício risco, são favoráveis pleito. No entanto, conforme informado durante a reunião e registrado em Ata que foi disponibilizada à empresa, mesmo diante de uma aprovação da excepcionalidade, os resultados somente serão considerados válidos se o estudo de Equivalência Farmacêutica fornecer resultados dentro das especificações para ambos os medicamentos (teste e referência).

A Zalika, em seu pedido, comprometeu-se em seguir rigorosamente a legislação, incluindo aquela que preconiza a realização dos Estudos de Equivalência Farmacêutica, como parte do processo de submissão.

3. Voto

Ante o exposto, voto **FAVORAVELMENTE** à autorização da empresa Zalika Farmacêutica Ltda., em caráter excepcional, para execução do teste de Equivalência Farmacêutica entre o medicamento teste bussulfano (Shilpa Medicare) e o medicamento referência nacional Busilvex® (Laboratórios Pierre Fabre do Brasil Ltda) lote AK6840B, vencido desde 31/12/21.

Ressalto que a autorização excepcional pela Diretoria Colegiada da Anvisa **não isenta** a empresa de cumprir os demais requisitos previstos na RESOLUÇÃO-RDC Nº 31, DE 11 DE AGOSTO DE 2010 e demais normas aplicáveis.

Encaminho o presente voto à Diretoria Colegiada da Anvisa para decisão final, por meio do Circuito Deliberativo. Assim, solicito a inclusão deste voto neste sistema.



Documento assinado eletronicamente por **Meiruze Sousa Freitas, Diretora**, em 26/04/2022, às 15:36, 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.



A autenticidade deste documento pode ser conferida no site <https://sei.anvisa.gov.br/autenticidade>, informando o código verificador **1843664** e o código CRC **859DF0DB**.