

VOTO Nº 155/2022/SEI/DIRE2/ANVISA

Processo nº 25351.915936/2022-00

Expediente nº 4476999/22-1

Analisa o pedido de excepcionalidade de importação do medicamento Actonel Chronos (risedronato sódico) em condição divergente do regularizado junto à Anvisa pela empresa Theramex Farmacêutica LTD

Área responsável: GQMED/GGMED

Relator: Meiruze Sousa Freitas

1. Relatório

Trata se de pedido de autorização excepcional protocolada pela empresa Theramex Farmacêutica LTDA, por meio de carta (1938988), sob autorização da atual detentora de registro - Farma Vision Importação e Exportação de Medicamentos Ltda, para importação do Actonel Chronos 35mg (risedronato sódico) - Medicamento Novo de liberação prolongada, lotes e quantidades descritos abaixo:

| Produto | Lote | Qtde Lote | Paletes | Qtde |
|----------------------------|--------------------|-----------|---------|---------|
| Actonel-Chronos_35 | 266021 | 1 | 32 | 119.387 |
| Actonel-Chronos_35_Samples | 265821 | 1 | 14 | 53.760 |
| Actonel-Chronos_35_Samples | 265821 e 266021 | 2 | 33 | 122.900 |

Conforme informado na referida carta, o medicamento Actonel Chronos é regularizado na Anvisa sob número 174650009, cuja empresa detentora do registro é Farma Vision Importação e Exportação de Medicamentos LTDA. A empresa Theramex Farmacêutica LTDA informa que é responsável pela importação e comercialização do medicamento no Brasil, sob a autorização da atual detentora de registro, e que a solicitação de substituição de local de fabricação, protocolada em 27/11/2020 na Anvisa sob expediente nº 4243202/20-2, foi indeferida. A detentora do registro protocolou recurso administrativo que não foi retratado pela GQMED e aguarda julgamento pela Gerência Geral de Recursos (GGREC).

Em outubro de 2021, a empresa Theramex Farmacêutica LTDA importou 296.047 unidades do medicamento, de dois lotes distintos, fabricados pela BALKANPHARMA DUPNITSA-AD, que encontram-se em zona alfandegada, apesar de ainda não ter o novo local de fabricação do medicamento Actonel Chronos aprovado.

A empresa informa ainda que este medicamento seria o único com bifosfonados de liberação retardada capaz de ser administrado com alimentos e que, portanto, poderia haver desabastecimento do mercado nacional.

O referido medicamento é o único que pode ser ingerido sem jejum, e possui um alto impacto na biodisponibilidade. Foi ressaltado que de fato há outros produtos de residronatos de 35mg, mas todos eles são de liberação imediata. Assim, a empresa destaca que o impacto do jejum (30min) é relevante para o paciente.

2. Análise

Para esta análise foram solicitadas as manifestações da Gerência-Geral de Portos, Aeroportos, Fronteiras e Recintos Alfandegados (GGPAF), da Gerência de Avaliação de Qualidade de Medicamentos Sintéticos (GQMED/GGMED) e da Coordenação de Equivalência Terapêutica (CETER/GGMED). Ademais, para também subsidiar a decisão, foi solicitada a manifestação da Gerência de Inspeção e Fiscalização Sanitária de Medicamentos e Insumos Farmacêuticos (GIMED/GGFIS).

No que compete à GGPAF, foi informado na NOTA TÉCNICA Nº 106/2022/SEI/PAFME/GCPAF/GGPAF/DIRE5/ANVISA (1950411) que no Brasil, as importações de bens e produtos sujeitos ao controle sanitário são reguladas pela Resolução - RDC nº 81, de 5 de novembro de 2008, a qual determina no Capítulo II - Disposições Gerais de Importação, que somente será autorizada a importação de bens e produtos sob vigilância sanitária que atendam às exigências sanitárias de que trata a norma e outros regulamentos técnicos, no tocante à obrigatoriedade, no que couber, de registro, notificação, cadastro, autorização de modelo, isenção de registro, ou qualquer outra forma de controle regulamentada pela Anvisa. E, conforme a RDC nº 73, de 2016, as alteração de inclusão ou substituição maior de local de fabricação de medicamento de liberação modificada requerem protocolo individual no processo de registro do medicamento e deve-se aguardar manifestação favorável da Anvisa para implementação. Portanto, o medicamento Actonel Chronos fabricado em local não autorizado pela Anvisa é um produto não regularizado no Brasil. Sendo assim, tal importação não seria regular conforme RDC nº 81, de 2008. Ressaltou também que a importação de bens e produtos sob vigilância sanitária deve ser precedida de registro de Licenciamento de Importação (LI) no Sistema Integrado de Comércio Exterior (Siscomex), conforme disposto na Seção I, Capítulo III da RDC nº 81, de 2018. Uma petição deve ser apresentada formalmente para a fiscalização sanitária para importação no sistema Solicita fazendo uso do módulo LPCO do Portal Único de Comércio Exterior, conforme instruções dispostas na Cartilha do Peticionamento de Licença de Importação por meio de LPCO, disponível em <https://www.gov.br/anvisa/pt-br/centraisdeconteudo/publicacoes/portos-aeroportos-e-fronteiras>. Por fim, a GGPAF orientou que caso haja autorização para importação excepcional, o importador deve anexá-la ao dossiê da LI no Portal Único, de modo que seja procedida à análise com vistas à liberação sanitária da importação. O processo de importação deve ser instruído com os documentos constantes no Procedimento 5.3 da RDC nº 81, de 2018, no que couber, bem como conter o Ofício de concessão de excepcionalidade, se for o caso, ao dossiê de importação e que o referido ofício contenha a abrangência e a validade da excepcionalidade, conforme o caso.

Conforme DESPACHO Nº 216/2022/SEI/GQMED/GGMED/DIRE2/ANVISA, a GQMED informou não haver fatos técnicos novos que balizem a avaliação de benefício risco para a concessão desta excepcionalidade. Dessa forma, reiterou os motivos de indeferimento já assinalados à empresa no Ofício 0884229/22-9 e a manifestação da área no Despacho de Não Retratação nº 8/2022/GQMED/GGMED (documento preparatório que integra a fase recursal em que o expediente 4243202/20-2 se encontra). Conforme PARECER TÉCNICO GQMED Nº 45/2022, as petições: Substituição maior de local de fabricação de medicamento de liberação modificada, Substituição de local de embalagem primária do medicamento e Substituição maior de equipamento tiveram como principais motivos de indeferimento a ausência do estudo de biodisponibilidade relativa e estudo de robustez realizado sem o valor da recuperação da amostra na validação do método de teor e impurezas para o produto acabado.

Também, a GQMED ressaltou os seguintes pontos para corroborar os subsídios para a decisão da Diretoria Colegiada:

(...)

Ainda, ressaltamos que o caso foi discutido em reunião interna de Comitê criado para tratar de casos relacionados à pandemia de SARS-COV-2. A reunião foi realizada em 02/02/2022 e, em uma avaliação de benefício-risco, entendeu-se que o caso não é passível de aprovação mediante compromisso de apresentação de estudo de bioequivalência. Os motivos levantados para esta decisão estão integralmente listados

abaixo:

- Embora este produto, nesta posologia específica, seja único, existem outros produtos com o mesmo princípio ativo e com a mesma via de administração, que poderiam suplantam a eventual falta temporária deste produto;

- A não apresentação do estudo de bioequivalência é considerada uma deficiência crítica, do ponto de vista de risco sanitário, visto que sem ela não é possível confirmar que o produto após a modificação mantém as mesmas características e pode ser considerado intercambiável ao produto na condição aprovada;

- Nesse sentido, vislumbra-se risco ao paciente caso o produto não seja bioequivalente, e não se entende que houve mitigação de risco suficiente para aprovação da mudança, ainda que sob risco de desabastecimento do produto, uma vez que outros produtos com o mesmo princípio ativo e via de administração poderão ser utilizados por pacientes durante este período.

Portanto, a petição foi considerada reprovada quanto ao documento "Estudo de Biodisponibilidade Relativa". **Ressalta-se que o medicamento em questão é um comprimido de liberação retardada; portanto, alterações que tenham potencial de modificar o desempenho do produto devem ser avaliadas com o máximo de cuidado, dado o risco de perda de eficácia para este tipo de produto caso a alteração de desempenho faça com que ele fique mais exposto ao ambiente estomacal do que ao intestinal. Por este motivo o estudo de bioequivalência/biodisponibilidade relativa é considerado importante em caso de alterações que tenham impacto potencial no desempenho deste tipo de medicamento. (grifo nosso)**

Complementarmente, conforme apontado na DESPACHO Nº 216/2022/SEI/GQMED/GGMED/DIRE2/ANVISA (1958187), a GQMED informou que **apesar de ainda não ter o novo local de fabricação do medicamento Actonel Chronos aprovado, que depois veio a ser indeferido em março de 2022, a empresa Theramex Farmacêutica LTDA importou 296.047 unidades do medicamento, de dois lotes distintos, fabricados pela BALKANPHARMA DUPNITSA-AD.** Portanto, depreende-se dos fatos narrados que não há, neste momento, como mitigar os riscos atrelados à disponibilização de lotes do Actonel Chronos retidos em zona alfandegada pois eles refletem a mesma condição já avaliada e indeferida pela Agência, estando sob a responsabilidade da empresa a importação de lotes em condições ainda não aprovadas pela Anvisa.

A CETER, com a emissão da NOTA TÉCNICA Nº 17/2022/SEI/CETER/GESEF/GGMED/DIRE2/ANVISA, concordou com as manifestações tanto da GGPAF quanto da GQMED, bem como complementou que o argumento de que o produto Actonel Chronos não pode ser substituído por outro produto disponível é relativo já que, apesar de se tratar do único produto comercializado cuja forma farmacêutica é de liberação retardada, devendo ser administrado juntamente com alimentação, há diversas outras alternativas contendo risedronato, comprimido de liberação imediata, que possui como restrição a administração do produto na condição de jejum. As restrições sobre a forma de administração dos produtos procuram garantir a biodisponibilidade do risedronato, garantindo seu efeito terapêutico, e não necessariamente tratam-se de um impedimento para haver a substituição do produto por outro pelo usuário. Entretanto, **ressaltou que em virtude de ter sido apresentado à CETER estudo de bioequivalência que concluiu pela bioequivalência entre as formulações testadas como subsídio à solicitação da empresa, conclui-se pelo baixo risco associado ao deferimento da excepcionalidade para permitir a importação do medicamento Actonel Chronos manufaturado no novo local de fabricação, ainda não aprovado pela GQMED. Deste modo, em sua conclusão informou ser possível a concessão da excepcionalidade à empresa solicitante com o compromisso da apresentação do estudo de bioequivalência de código STPh 17/22 para avaliação da CETER em maio/2023.**

Importante destacar as características inerentes ao medicamento Actonel Chronos, trata-se de comprimido de liberação prolongada, administrado juntamente com a alimentação, sem necessidade da condição de jejum, e cerca de 6 mil pacientes fazem uso para o tratamento da osteoporose, conforme declaração da empresa.

A GIMED, por meio da NOTA TÉCNICA Nº 340/2022/SEI/GIMED/GGFIS/DIRE4/ANVISA, confirmou as informações prestadas pela empresa, informou ser provável que haja desabastecimento de mercado com alto risco de

impacto para a saúde pública pela indisponibilidade do medicamento Actonel Chronos. Foi acrescentado que caso se entenda que o medicamento possa ser substituído pela forma farmacêutica comprimidos simples, considera-se como improvável o risco de desabastecimento com baixo risco de impacto para a saúde pública, por apresentar Market Share inferior a 20%.

A forma de liberação do produto e a possibilidade de administração sem jejum caracterizam a não intercambialidade do medicamento com outro disponível no mercado, tornando um produto de extrema importância clínica para a continuidade do tratamento da osteoporose. Assim, pode-se concluir que há risco do desabastecimento, com alto risco de impacto para a saúde, uma vez que a substituição terapêutica desse medicamento não é uma questão simples e convencional. Os demais medicamentos como mesmo princípio ativo, o risedronato sódico, deve ser administrado antes do café da manhã no mínimo 30 minutos, ou seja, antes da primeira refeição e outra medicação. Mesmo com o atual arsenal terapêutico, o tratamento da osteoporose tem problemas relacionados à segurança e adesão, é apontada a necessidade de se melhorar as terapias existentes e de se desenvolver novos agentes que sejam úteis tanto na prevenção quanto no tratamento da osteoporose. Neste contexto, a avaliação apresentada pela área técnica quanto à substituição terapêutica não atingiu a profundidade do debate, não envolvendo todas as abordagens, em especial a clínica médica e a necessidade dos pacientes.

Após os apontamentos das áreas técnicas, importante contextualizar que a osteoporose caracteriza-se por reduzida massa óssea e deterioração microarquitetural do tecido ósseo, o que aumenta a fragilidade óssea e, portanto, a suscetibilidade a fraturas. A osteoporose é um importante problema de saúde pública, que leva a um maior risco de fraturas espontâneas e traumáticas. Essa condição é mais comum em mulheres na menopausa ou em homens com hipogonadismo, por exemplo. Os medicamentos do tipo risedronato sódico, utilizados na osteoporose atuam reduzindo a reabsorção ou incrementam a formação óssea, reduzindo o risco de fraturas, objetivo principal do tratamento.

Saliento que a dificuldade e o alto custo do tratamento da osteoporose para o sistema de saúde tornam pertinente a implementação de medidas preventivas de fraturas osteoporóticas. O risedronato de sódio é indicado para a prevenção de fraturas tanto em mulheres na pós-menopausa como em homens com osteoporose estabelecida. Infelizmente, a osteoporose é uma das principais causas de morbidade e mortalidade em idosos. (<http://conitec.gov.br/images/Protocolos/Osteoporose.pdf>). Ela é uma doença silenciosa que apresenta sintomas em fases avançadas, caso o paciente não faça exames ou tenha alguma fratura. Por isso, é importante a vigilância, as medidas de prevenção (exercícios físicos, alimentação, evitar tabaco, álcool e quedas) e principalmente a adesão ao tratamento indicado. Estudos indicam que menos de 50% dos doentes fazem o tratamento após um ano, pois os pacientes não reconhecem o benefício imediato daquela terapêutica, provocando o abandono ao tratamento. (<http://www.acm.org.br/revista/pdf/artigos/923.pdf>). Isto pode ser agravado quando os medicamentos impõem algumas barreiras, como o jejum e impedimento de deitar em seguida.

Deste modo, entendo que a apresentação do estudo de bioequivalência, aprovado pelo FDA e comercializados nos Estados Unidos, com conclusão pela bioequivalência entre as formulações testadas pode apoiar este pedido de importação excepcional, bem como o uso desses medicamentos, permitindo a manutenção e continuidade do tratamento para um público tão peculiar.

A planta fabril (BALKANPHARMA DUPNITSA-AD) possui certificação (CBPF) emitida pela ANVISA e pedido de renovação em trâmite (expediente nº 7612043/21-1), possui certificação do país de origem (Bulgária), bem como a mesma alteração pós-registro foi aprovado em outros países da UE (União Européia), membros do ICH (França, Itália, Bélgica, Alemanha, Holanda, Irlanda, Espanha e Reino Unido), e Coreia do Sul, em 2018, conforme informações fornecidas pela empresa.

Por fim, esclareço que aqui não estão sendo discutidos os motivos que levaram ao indeferimento das petições: Substituição maior de local de fabricação de medicamento de liberação modificada, Substituição de local de embalagem primária do medicamento

e Substituição maior de equipamento. Para essas petições a empresa deve realizar as adequações e apresentar o estudo de bioequivalência realizado conforme solicitado pela CETER e GQMED.

3. Voto

Por todo o exposto, manifesto-me FAVORÁVEL à solicitação de importação do medicamento Actonel Chronos 35mg (risedronato sódico) - Medicamento Novo de liberação prolongada, lotes e quantidades supracitados, bem como o uso desses lotes do medicamento, após atendimento ao disposto na RESOLUÇÃO DA DIRETORIA COLEGIADA - RDC Nº 268, DE 25 DE FEVEREIRO DE 2019 (Dispõe sobre alteração da Resolução da Diretoria Colegiada - RDC nº 234, de 21 de junho de 2018), bem como adoção de medidas adicionais de monitoramento, farmacovigilância e comunicação aos médicos prescritores.

Solicito a inclusão na pauta do Circuito Deliberativo para decisão final da Diretoria Colegiada da Anvisa.



Documento assinado eletronicamente por **Meiruze Sousa Freitas, Diretora**, em 03/08/2022, às 20:04, 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 **1990528** e o código CRC **00113078**.