

VOTO Nº 90/2023/SEI/DIRE4/ANVISA

Processo nº 25351.911769/2023-09
Expediente nº 0404540/23-6

Analisa a solicitação, em caráter excepcional, para permitir a continuidade do processo de importação, bem como a comercialização e esgotamento de estoque do medicamento Camzyos (mavacanteno), com as artes vigentes e aprovadas em seu registro inicial, até o final de seu prazo de validade, que se dará em 30/10/2024.

Requerente: Bristol-Myers Squibb Farmacêutica Ltda. CNPJ: 56.998.982/0001-07

Área responsável: Gerência-Geral de Inspeção e Fiscalização Sanitária (GGFIS)

Relator: Rômison Rodrigues Mota

1. **Relatório**

Trata-se de avaliação da solicitação, em caráter excepcional, da empresa Bristol-Myers Squibb Farmacêutica Ltda. (BMS), CNPJ nº 56.998.982/0001-07, para o esgotamento de estoque de lotes do medicamento Camzyos (mavacanteno), descritos na tabela abaixo, com as artes de rotulagem vigentes e aprovadas em seu registro inicial, mas em desacordo com a Portaria nº 344/1998 (SEI 2342440 e 2342442):

Apresentação	Quantidade	Número de Lote	Data de vencimento
Camzyos Caps 2.5mg	120	CMNTGA3	31/05/2024
Camzyos Caps 5mg	912	CNMCZA	30/10/2024
Camzyos Caps 10 mg	259	CNHZYA1	30/09/2024
Camzyos Caps 15mg	80	CNKBBA	30/09/2024

Descrevo, a seguir, as alegações e justificativas da Requerente para o pleito.

O produto Camzyos (mavacanteno) é indicado para o tratamento de pacientes adultos com cardiomiopatia hipertrófica obstrutiva (CMHO) sintomática de classificação II e III da *New York Heart Association* (NYHA), para melhora da capacidade funcional, da classificação NYHA e dos sintomas. É o primeiro medicamento de uma nova classe de inibidores de miosina cardíaca, desenvolvido especificamente para o tratamento de CMHO. Até então, o tratamento era feito com betabloqueadores ou bloqueadores dos canais de cálcio, os quais produzem apenas o alívio limitado e variável dos sintomas e condição funcional. Camzyos (mavacanteno) é o primeiro medicamento a atuar diretamente na fisiopatologia da doença.

O referido medicamento foi aprovado pela Anvisa conforme Resolução - RE

nº 4.308, de 29 de dezembro de 2022, publicada no Diário Oficial da União de 02/01/2023. A aprovação de registro ocorreu à luz das disposições da Resolução de Diretoria Colegiada - RDC nº 205/2017, via regulatória específica para doenças raras.

Após a concessão do registro, em 20/01/2023 a BMS recebeu o Ofício nº 0060216237, emitido pela GESEF, que informava sobre a decisão de inclusão do mavacanteno na Lista C1 da Portaria nº 344/98.

O referido Ofício comunicava que a Gerência de Produtos Controlados (GPCON) havia concluído pela aplicabilidade da inclusão de mavacanteno na lista C1 da Portaria nº 344/98, decisão comunicada à GESEF em 18/01/2023. Informa o documento que a decisão foi justificada pelo risco potencial de teratogenicidade para humanos, considerando que o mavacanteno poderia causar toxicidade fetal quando administrado a mulheres grávidas, com base em resultados de estudos em animais.

Em reunião realizada com a GESEF e GPCON em 26/01/2023, a BMS manifestou surpresa com a decisão, uma vez que, dada a priorização do registro pela RDC nº 205/2017, foram realizadas diversas reuniões com as áreas técnicas da Anvisa ao longo do processo de avaliação do registro, e não houve sinalização por parte da Agência de que a necessidade de controle especial estava na pauta de suas discussões internas.

Na ocasião, a GESEF esclareceu que a publicação do registro, por equívoco, foi realizada antes da resposta sobre o possível controle do medicamento, não sendo seguido o fluxo normalmente adotado. Diante do exposto, a BMS expressou preocupação em relação a um possível atraso para acesso dos pacientes ao tratamento com Camzyos (mavacanteno), assim como para o cumprimento do disposto no Artigo 20, da RDC nº 205/17:

Art. 20. Os medicamentos registrados por meio dos critérios desta resolução terão prazo de até trezentos e sessenta e cinco dias para serem comercializados, contados a partir da data de publicação do registro.

Como encaminhamento, a GPCON se colocou à disposição para contato futuro a fim de que a empresa pudesse indicar o prazo que precisaria para adequação dos materiais de embalagem.

Em nova reunião realizada com a GPCON em 17/02/2023, a BMS apresentou o cronograma a seguir, mostrando quando está prevista a produção e disponibilização no mercado local do produto com a bula e rotulagem novas – adequadas à classificação de mavacanteno como substância controlada pela Portaria nº 344/98. Nota-se que, seguindo esse cronograma, a disponibilização de produto com artes novas extrapola o prazo estabelecido pela RDC nº 205/17.

Adicionalmente, foi informado que a disponibilização do produto para lançamento no mercado local – com as artes inicialmente aprovadas no registro - ocorreria em meados de Maio/2023. Como encaminhamento da referida reunião, a GPCON indicou que realizaria discussões internas sobre o esgotamento de estoque e que entraria em contato com a empresa para agendamento de nova reunião.

Assim, em 10/03/2023, ocorreu nova reunião entre GPCON/GGMON e BMS. Na ocasião, a GPCON explicou a proposta da Agência de prazo de 18 meses para adequação e esgotamento de estoque, e o prazo de 60 dias para a adequação aos demais controles da Portaria nº 344/98, a serem contados a partir da vigência da norma. Como encaminhamento de reunião, a GPCON prosseguiria com o processo de atualização do Anexo 1 da Portaria nº 344/98 para inclusão do mavacanteno na lista C1.

A proposta de abertura única de processo regulatório para dispor sobre a atualização do Anexo I da Portaria nº 344/98 entrou na pauta de votação da Reunião Ordinária Pública da Diretoria Colegiada da Anvisa realizada em 29/03/2023, quando, por unanimidade, foi aprovada a inclusão de mavacanteno na Lista C1. Na leitura do Voto nº 49/2023/ SEI/DIRE5/ANVISA foi ressaltado que o registro de Camzyos (mavacanteno) foi publicado equivocadamente antes da resposta sobre o pedido de controle por parte da GESEF.

A empresa destaca que na minuta de RDC publicada previamente à reunião de DICOL, o texto a seguir estava previsto para votação e posterior publicação em DOU:

Art. 5º Os estabelecimentos que trabalhem com a substância MAVACANTENO ou medicamento que a contenha terão o prazo de 60 (sessenta) dias, contados a partir da data de vigência desta Resolução, para efetuar as alterações necessárias ao cumprimento da Portaria SVS/MS n.º 344/98 ou norma que venha substituí-la.

§1º Para viabilização do atendimento ao prazo estabelecido no Art. 20 da RDC n.º. 205, de 28 de dezembro de 2017, fica estabelecido o prazo de 18 (dezoito) meses, contados a partir da data de vigência desta Resolução, para o esgotamento de estoque de produtos acabados fabricados antes da vigência desta ou até o final do prazo de validade, o que ocorrer primeiro.

§2º Durante o prazo definido no caput deste artigo, as farmácias e drogarias podem vender, mediante retenção de receita, os medicamentos à base de MAVACANTENO que estejam em embalagens com tarja vermelha.

§3º Esgotado o prazo de que trata o §1º, as empresas detentoras devem recolher, em todo território nacional, os medicamentos cujas bulas e embalagens não estejam em conformidade com esta Resolução.

§4º Excetua-se do disposto no caput as importações e exportações, que deverão atender ao Art. 6º.

Nota-se que a decisão interna apresentada pela GPCON à BMS na reunião de 10/03/2023, foi devidamente refletida no §1º da minuta de RDC. Entretanto, em Diário Oficial da União de 04/04/2023, foi publicada a RDC n.º 784, de 31 de março de 2023, no qual o Artigo supracitado não foi incluído. Destaca-se que o fato em questão não foi mencionado no Voto n.º 49/2023/SEI/DIRE5/ANVISA, lido pelo Diretor Relator durante a Reunião Ordinária Pública da Diretoria Colegiada da Anvisa realizada em 29/03/2023.

No próprio dia 04/04/2023, em comunicações entre a BMS e a GPCON, ressaltou-se a relevância de nova reunião, uma vez que havia sido decidido pela DICOL que o esgotamento de estoque deveria ser tratado no âmbito de excepcionalidade. Foi solicitado que a BMS realizasse a explicação/planejamento sobre o lançamento e comercialização do produto em estoque, pois representantes da GGFIS e da CBRES fariam parte da reunião.

Assim, em reunião realizada em 04/04/2023, a BMS foi informada e orientada sobre a necessidade de submissão da presente solicitação de excepcionalidade para esgotamento de estoque do produto Camzyos (mavacanteno).

O pedido refere-se a quatro lotes de quatro apresentações diferentes. Todas as quatro concentrações do produto serão disponibilizadas ao mercado local de forma concomitante. Em função da titulação de dose, descrita na seção de posologia da bula do produto, a previsão de início de demanda e de esgotamento de cada concentração poderá ocorrer em datas distintas.

O processo de solicitação de Licença de Importação está em andamento, seguindo os requerimentos da RDC n.º 659/2022 para substâncias da lista C1. A estimativa é de chegada do produto no país continua início de maio/2023.

Importante ressaltar que pela RDC n.º 659/22, para substâncias da lista C1, não há necessidade de solicitação de Cota de Importação Inicial, Autorização de Importação ou Licença de Importação Pré-embarque, conforme segue:

Art. 7º Independem da fixação de Cota de Importação Inicial: I – Substâncias das listas C1, C2 e C5 do Anexo I da Portaria SVS/MS n.º 344, de 1998, bem como dos medicamentos que as contenham;

Art. 16. Independem de Autorização de Importação as substâncias das listas C1, C2 e C5 do Anexo I da Portaria SVS/MS n.º 344, de 1998, bem como os medicamentos que as contenham.

Art. 24. A importação das substâncias, plantas e medicamentos sujeitos a controle especial deve ocorrer obrigatoriamente pelo registro de Licença de Importação no SISCOMEX.

§1º A importação de que trata o caput deste artigo requer autorização prévia favorável de embarque da Anvisa, submetendo-se, posteriormente, à fiscalização pela autoridade sanitária antes de seu desembaraço aduaneiro, por meio de petição para fiscalização e liberação sanitária, definida na Resolução de Diretoria Colegiada – RDC n.º 81, de 5 de

novembro de 2008, e suas atualizações ou outra que vier a substituí-la.

§2º Exceção-se do previsto no §1º deste artigo a importação das substâncias das listas C1, C2 e C5 do Anexo I da Portaria SVS/MS nº 344, de 1998.

A BMS informa que seu armazém está apto para armazenamento de Camzyos (mavacanteno) como produto controlado da Lista C1 da Portaria nº 344/98, que as medidas de controle necessárias serão adotadas desde o primeiro recebimento do produto, que estará em local trancado e com controle de acesso.

A empresa ressalta que todas as atividades relacionadas ao recebimento do produto, ao processamento dos pedidos e ao preparo de embalagem para expedição ocorrem exclusivamente dentro da área de produtos controlados. Aduz, ainda, que as empresas transportadoras qualificadas pela BMS para transporte de Camzyos (mavacanteno) possuem as Licenças e Autorizações de Funcionamento necessárias para o manejo de produtos controlados.

A BMS também destaca que seu armazém possui as devidas Licenças e Autorizações de Funcionamento para manejo de produtos controlados.

Todas as movimentações de estoque serão escrituradas em livro de registro específico de produtos controlados. Desta forma, os Relatórios Mensais de Vendas (RMV) e os Balanços de Substâncias Psicoativas e Outras Sujeitas a Controle Especial (BSPO) serão protocolados a partir do mês do recebimento do produto no armazém, conforme prazos previstos na regulamentação vigente.

A BMS informa que o produto Camzyos (mavacanteno), ao se tratar de uma substância ativa de origem sintética e conforme acordado com a Anvisa na ocasião do registro do produto, será testado localmente e somente após essa etapa será então liberado pelos Departamentos de controle e garantia de qualidade local para comercialização.

Todas as atividades com as amostras de referência e amostras de controle de qualidade já seguirão os trâmites para escrituração em livro de produtos controlados. Importante ressaltar que as empresas envolvidas no fluxo de fabricação de Camzyos (mavacanteno) já possuem Certificação de Boas Práticas de Fabricação (CBPF) aprovada e emitida pela Anvisa.

A BMS declara possuir um sistema robusto de qualificação de fornecedores e distribuidores implementado conforme as legislações vigentes e procedimentos internos, para assegurar a qualidade, segurança e integridade de seus produtos/processos. As etapas deste sistema consistem em:

a. Programa de Qualificações e Auditorias Periódicas, desde estabelecimento de critérios de seleção de fornecedores e distribuidores, avaliação inicial, determinação de frequência das auditorias por avaliação de riscos e emissão de relatórios;

b. Após parecer favorável da auditoria de Boas Práticas de Transporte, Armazenamento e Distribuição, se estabelecem os Contratos Comerciais e Acordos de Qualidade entre as partes, de modo a cobrir todos os temas relacionados a Qualidade e cumprimento de regulamentações vigentes, com funções e responsabilidades claramente definidas;

c. Após a assinatura dos contratos o cliente (distribuidor) é inserido em uma Lista de Fornecedores/Clientes Aprovados;

d. Adicionalmente, é efetuado o monitoramento periódico contínuo das Autorizações e Licenças de cada CNPJ de distribuidor autorizado, tais como: Autorização Especial (AE), Autorização de Funcionamento de Empresa (AFE), Licenças Sanitárias e Certificado de Regularidade Técnica (CRT) para assegurar a venda de produtos somente a entidades devidamente licenciadas pelas autoridades sanitárias.

A BMS fornecerá aos distribuidores material contendo informações mais detalhadas quanto aos cuidados para com o produto, conforme as regulamentações vigentes, inclusive para que eles possam encaminhá-lo ao profissional farmacêutico.

Conforme esclarecido pela BMS em reunião realizada em 10/03/2023, desde o lançamento, o produto será dispensado em hospital ou clínica pelo profissional farmacêutico, em formato similar ao de outros produtos controlados da empresa. Haverá também a possibilidade de compra direta pelo paciente em farmácias e drogarias, onde igualmente haverá a dispensação pelo profissional farmacêutico.

Os estabelecimentos dispensadores são devidamente licenciados pelas autoridades sanitárias em relação ao manejo de produtos controlados.

Conforme estabelecido pelo Art. 2º da RDC nº 784/2023, cada prescrição do medicamento à base de mavacanteno, desde o lançamento do produto, será realizada por meio da Receita de Controle Especial, em duas vias, juntamente com o Termo de Responsabilidade/Esclarecimento (Anexos III-A ou III-B da Resolução, conforme o caso).

O Termo de Responsabilidade/Esclarecimento será preenchido e assinado pelo prescritor e pelo paciente, em 3 (três) vias, sendo que a primeira via deve permanecer no prontuário, a segunda via deve ser arquivada no local de dispensação e a terceira via deve ser mantida com o paciente.

Conforme assevera a empresa, no momento da prescrição, o médico alertará os pacientes de que o medicamento é pessoal e intransferível e explicará sobre as reações e restrições de uso. O médico também orientará sobre a necessidade de exclusão de gravidez através de teste sensível para dosagem de Beta-HCG e de comprovação de utilização de dois métodos efetivos de contracepção, sendo um método de barreira, para mulheres com potencial de engravidar.

Desde o lançamento do produto, a dispensação será realizada por um profissional farmacêutico em hospitais, clínicas, farmácias ou drogarias mediante a apresentação da Receita de Controle Especial, em duas vias, juntamente com o Termo de Responsabilidade/Esclarecimento.

A BMS fornecerá aos distribuidores material contendo informações mais detalhadas quanto aos cuidados para a dispensação do produto, conforme as regulamentações vigentes, para que seja encaminhado ao profissional farmacêutico do estabelecimento onde ocorrerá a dispensação. Será ressaltado nesse material que haverá um período de transição, aprovado pela Anvisa, durante o qual a embalagem do produto seguirá os dizeres aprovados no registro inicial (não controlado). Passado tal período, as embalagens passarão a conter os dizeres relacionados à produtos controlados incluídos da Lista C1 da Portaria nº 344/98. Desta forma, o profissional farmacêutico estará ciente de que deve seguir os controles necessários estabelecidos pela RDC nº 784/2023 e pela Portaria nº 344/98 desde o início da comercialização de Camzyos (mavacanteno).

O Plano de Gerenciamento de Risco (PGR) de mavacanteno aprovado pela GFARM/ANVISA (número do expediente: 3580981/21-8) contém ações de minimização de risco que têm como objetivo garantir o uso seguro do medicamento.

As Medidas Adicionais de Minimização de Riscos (ARMMs) aprovadas para mavacanteno no PGR consistem nos seguintes materiais educacionais:

- Guia do Profissional de Saúde (HCP)
- Guia do Paciente
- Cartão do Paciente

As ARMMs têm o objetivo de educar e apoiar HCPs e pacientes sobre o risco de toxicidade embriofetal e fornecer informações de segurança para garantir o uso adequado do medicamento. O médico prescritor e o paciente terão materiais dedicados que descrevem os riscos mencionados acima e como estes riscos podem ser mitigados. As ARMMs estarão prontamente disponíveis para HCPs e pacientes em formatos físicos e versões eletrônicas.

O Guia do HCP inclui um check list que: (a) reforça a necessidade da confirmação de um teste de gravidez negativo em pacientes com potencial para engravidar

antes do início do tratamento; (b) informa sobre o risco de toxicidade embriofetal associada ao Camzyos (mavacanteno); e (c) recomenda o uso de métodos altamente eficazes de contracepção durante o tratamento e por pelo menos 4 meses após a administração da última dose.

Os materiais educacionais para pacientes - o Guia do Paciente e o Cartão do Paciente - informam sobre o risco de toxicidade embriofetal e reforçam as informações de segurança a serem adotadas para evitar a exposição fetal durante o tratamento. O Cartão do Paciente deve ser mantido sempre em posse do mesmo para que seja apresentado a qualquer HCP responsável por seu tratamento, como médicos, farmacêuticos e funcionários do pronto-atendimento. O Cartão do Paciente estará disponível nas versões física e eletrônica para dispositivos móveis.

Os materiais educacionais serão distribuídos continuamente por meio de *Medical Science Liaisons* (MSLs), funcionários de campo (Consultores) da BMS Brasil e comunicações por email para HCPs no lançamento do produto e posteriormente de forma contínua. Os HCPs receberão todos os materiais e serão responsáveis por distribuí-los ao paciente, o que facilitará a discussão entre o HCP e o paciente.

Adicionalmente às medidas de minimização de risco previstas no PGR, a BMS implementará um Programa de Suporte ao Paciente (PSP) para mavacanteno, que também será utilizado para garantir ainda mais a segurança do paciente. O PSP tem como objetivo apoiar o paciente no acompanhamento de seu tratamento com Camzyos (mavacanteno) especialmente em relação à educação sobre a doença, adesão ao tratamento, esclarecimento sobre possíveis eventos adversos e medidas para evitar a exposição fetal durante o tratamento com mavacanteno.

O PSP de mavacanteno também terá o objetivo de distribuição suplementar dos materiais educacionais, garantindo que eles sejam recebidos por cardiologistas e pacientes antes do início do tratamento. Os pacientes serão cadastrados no PSP pelo cardiologista e, uma vez inseridos no programa, receberão apoio de um profissional de saúde dedicado. Após a inscrição no PSP, o profissional de saúde dedicado precisará confirmar que o cardiologista e o paciente receberam os materiais educacionais e, na ausência dessa confirmação, materiais educacionais serão enviados para ambos.

O PSP irá confirmar que os pacientes que receberam prescrição de mavacanteno compreenderam tanto os materiais educacionais quanto a importância das medidas para evitar exposição fetal.

Os cardiologistas prescritores receberão atividades de educação médica como apresentações com foco na administração, manejo e titulação de dose, eficácia e segurança do mavacanteno, de acordo com as informações descritas na bula do produto.

Os farmacêuticos receberão, através dos distribuidores, material contendo cuidados e informações para a dispensação, além do período de transição das embalagens do produto Camzyos (mavacanteno).

Assim, ambos os profissionais receberão materiais que suportem a utilização apropriada do medicamento, de acordo com os requerimentos estabelecidos pela RDC nº 784/2023.

Com base no exposto acima, a presente proposta tem o objetivo de solicitar, em caráter excepcional, a continuidade do processo de importação bem como a comercialização e esgotamento de estoque do produto, com as artes vigentes e aprovadas em seu registro inicial, até o final de seu prazo de validade, que se dará em 30/10/2024.

A BMS entende que os riscos potencialmente envolvidos com a comercialização do produto na condição atual poderão ser mitigados com as estratégias de controle dispostas na regulamentação, no plano interno de minimização de risco e no plano de comunicação da empresa, como:

- i) a escrituração das atividades em livro específico de produtos controlados;

ii) a manutenção do produto em local trancado e de acesso restrito no armazém bem como a condução de todas as atividades em área exclusiva para produtos controlados;

iii) o asseguramento de que as empresas envolvidas no transporte e distribuição do produto possuam as Licenças e Autorizações de Funcionamento necessárias para o manejo de produtos controlados;

iv) a documentação da liberação do produto no Sistema de Qualidade para fins de rastreabilidade, permitindo acompanhar e monitorar eventos adversos recebidos do mercado;

v) a orientação sobre a prescrição, assinatura dos Termos de Responsabilidade/Esclarecimento e dispensação, junto aos profissionais de saúde, contribuindo para a segurança do paciente;

vi) a educação e apoio aos profissionais de saúde e pacientes sobre o risco de toxicidade embriofetal e fornecimento de informações de segurança para garantir o uso adequado do medicamento;

vii) a disponibilização do Programa de Suporte ao Paciente para apoiar o paciente no acompanhamento de seu tratamento, orientando quanto a importância das medidas para evitar exposição fetal;

viii) a disponibilização do Serviço de Atendimento ao Consumidor, com acesso para profissionais de saúde e público em geral, respondendo adequadamente quaisquer dúvidas sobre essa transição;

ix) a comunicação do plano de transição alvo dessa solicitação de excepcionalidade à toda cadeia de distribuição e dispensação que receberão os lotes.

No entendimento da BMS, o cumprimento aos requisitos anteriores permite refletir sobre a razoabilidade de se determinar a destruição dos lotes disponíveis, que estão devidamente aptos ao consumo, em consequência de uma negativa para autorizar o esgotamento dos estoques.

Nesse sentido, considerando os esforços de todos os atores envolvidos para mitigar qualquer risco e prover acesso dos pacientes ao Camzyos (mavacanteno) para o tratamento da cardiomiopatia hipertrófica obstrutiva sintomática, uma doença rara para a qual não há atualmente nenhuma alternativa terapêutica disponível, a BMS solicita cordialmente à Anvisa a concessão da excepcionalidade em pauta.

Findadas as argumentações da empresa, passo então à análise.

2. **Análise**

A fim de subsidiar a análise do pleito, manifestaram-se a Gerência-Geral de Medicamentos (GGMED), a Gerência-Geral de Inspeção e Fiscalização Sanitária (GGFIS) e a Gerência-Geral de Monitoramento de Produtos sujeitos à Vigilância Sanitária (GGMON), por meio, respectivamente, dos seguintes documentos: Despacho nº 39/2023/SEI/GESEF/GGMED/DIRE2/ANVISA (SEI 2353994), da Nota Técnica nº 165/2023/SEI/GIMED/GGFIS/DIRE4/ANVISA (SEI 2363751) e da Nota Técnica nº 84/2023/SEI/GPCON/GGMON/DIRE5/ANVISA (SEI 2364938).

Inicialmente, faço referência às considerações da GGMED:

A excepcionalidade solicitada se faz necessária pelo fato de que a liberação de novo estoque considerando a inclusão do medicamento na lista C1 da Portaria nº 344/98, ultrapassaria o prazo para comercialização de medicamentos para doença rara, conforme estabelecido no Artigo 20, da Resolução-RDC nº 205/17:

*Art. 20. Os medicamentos registrados por meio dos critérios desta resolução terão **prazo de até trezentos e sessenta e cinco dias para serem comercializados**, contados a partir da data de publicação do registro.*

No que tange às adequações do texto de bula, conforme previsto no art. 16 da RDC 47/2022:

Art. 16. São passíveis de notificação de alteração de bula, com implementação imediata sem manifestação prévia da Anvisa, as atualizações de informações nas bulas a seguir relacionadas:

I - à Lista de Denominação Comum Brasileira (DCB);

II - ao Vocabulário Controlado;

III - ao novo enquadramento dos medicamentos quanto à restrição de uso e prescrição que venha a ser exigida em norma específica;

IV - à incorporação de frases de alerta que venha a ser exigida em norma específica;

V - aos Dizeres Legais, quanto ao Telefone do Serviço de Atendimento ao Consumidor (SAC), e ao nome do responsável técnico, número de inscrição e sigla do Conselho Regional de Farmácia;

VI - aos Dizeres Legais, quanto à razão social das empresas internacionais; e

VII - aos Dizeres Legais, quanto à razão social das empresas nacionais, após aprovação da Anvisa da alteração de razão social.

Parágrafo único. Para as alterações nos textos de bulas relativas aos incisos deste artigo, as bulas devem ser notificadas, submetidas eletronicamente à Anvisa, conforme instruções do Guia de Submissão Eletrônica de Bulas, e ser disponibilizadas em até 180 (cento e oitenta) dias após as atualizações, devendo ser implementadas independentemente de manifestação prévia da Anvisa.

A GESEF entende que o caso em tela se enquadra no inciso III do referido artigo, tendo a empresa, conforme Parágrafo único transcrito acima, 180 dias para implementação das adequações do texto de bula do produto.

Prazo semelhante é previsto no art. 75 da RDC 71/2009 para o esgotamento de estoque de rotulagem proveniente de notificação de alteração:

Art. 74. São passíveis de notificação de alteração de rotulagem, com implementação imediata sem manifestação prévia da Anvisa, as atualizações de informações nos rótulos a seguir relacionadas:

I - à Lista de Denominação Comum Brasileira (DCB);

II - ao Vocabulário Controlado;

III - ao novo enquadramento dos medicamentos quanto à restrição de uso e prescrição que venha a ser exigida em norma específica;

IV - à incorporação de frases de alerta que venha a ser exigida em norma específica;

V - aos Dizeres Legais, quanto ao Telefone do Serviço de Atendimento ao Consumidor (SAC), e ao nome do responsável técnico, número de inscrição e sigla do Conselho Regional de Farmácia;

VI - aos Dizeres Legais, quanto à razão social das empresas internacionais; e

VII - aos Dizeres Legais, quanto à razão social das empresas nacionais, após aprovação da Anvisa da alteração de razão social.

Art. 75. Após qualquer alteração de rotulagem, relacionada à notificação de alteração de rotulagem, as empresas terão um prazo máximo de 180 (cento e oitenta) dias para começarem a fabricar medicamentos com os novos rótulos a partir da data da notificação, sendo este o tempo previsto para esgotamento de estoque.

Logo, a regulamentação vigente dispõe de maneira clara e objetiva quanto ao prazo para as devidas adequações de bula e rotulagem de medicamentos provenientes de novo enquadramento quanto à restrição de uso e prescrição que venha a ser exigida em norma específica.

Ressalte-se que o enquadramento de mavacanteno na lista C5 da Portaria 344/1998 foi fundamentada no risco de malformações fetais relacionadas ao uso do produto, conforme discutido nos processos SEI 25351.927426/2022-77 e 25351.901819/2023-31.

Assim, a GESEF entende que as devidas adequações de bula e rotulagem estão relacionadas à estratégia de minimização de risco de um risco grave relacionado ao uso de mavacanteno, não tendo a empresa apresentado justificativa plausível para a dilação do prazo de esgotamento de estoque já previsto na regulamentação vigente.

Por sua vez, a GGFIS teceu considerações a respeito do risco de desabastecimento de mercado, concluindo que somente o medicamento Camzyos possui preço aprovado com o princípio ativo mavacanteno, considerando ser PROVÁVEL que haja desabastecimento de mercado com alto risco de impacto para a saúde pública pela indisponibilidade do medicamento.

Em apertada síntese, destaco as considerações mais relevantes da GGMON:

Nesse sentido, compreende-se que todas as atividades com o medicamento serão realizadas de acordo com a Portaria SVS/MS 344/98, especialmente a dispensação, momento considerado mais crítico, no qual deverá ser exigida a apresentação da Receita de Controle Especial, em duas vias, juntamente com o Termo de Responsabilidade/Esclarecimento, **que por sua vez, destacarão se tratar de um**

produto controlado com a necessidade de adoção de diversas medidas de controle para minimização do risco de teratogenicidade. Conforme informado pela empresa, esta se compromete a prestar todas as orientações aos profissionais e empresas envolvidas quanto à situação de transição da embalagem e as medidas de controle necessárias, por meio de treinamentos e planos de comunicação, envolvendo inclusive a distribuição de materiais informativos.

É importante mencionar ainda que a referida empresa é detentora de outros medicamentos sujeitos a controle especial, com grau de teratogenicidade ainda maior que o do mavacanteno, como a lenalidomida, e que portanto, já possui implementados procedimentos e rotinas de manuseio, estoque, movimentação, distribuição e demais atividades direcionadas ao tratamento especial de medicamentos deste tipo.

Não obstante, sugere-se que a autoridade sanitária competente do local seja orientada sobre eventual concessão de excepcionalidade par um monitoramento mais próximo das atividades de minimização de risco propostas junto à detentora do registro.

Dado o exposto, exceto pela adequação da embalagem e bula, a empresa se compromete a cumprir todos os demais requisitos estabelecidos pela Resolução-RDC nº 784/2023, sendo as medidas de minimização de riscos propostas para adoção para o período de transição consideradas adequadas para garantir a segurança dos pacientes.

...

Assim sendo, a Gerência de Produtos Controlados não vislumbra óbice quanto ao prazo para esgotamento de estoque solicitado pela empresa.

Portanto, tendo como base as manifestações técnicas aqui referenciadas, faço as seguintes considerações.

Tendo em vista o exposto pela GG MED, infere-se que o pleito de excepcionalidade refere-se tão somente a uma **extensão de prazo de esgotamento de estoque** já previsto na RDC nº 71/2009 (rotulagem), assim como na RDC nº 47/2009 (bula). Então, vejamos. As referidas Resoluções já permitem um prazo para fabricação de novos lotes após a notificação de alteração de bula e rotulagem ainda utilizando as artes antigas, o que se configura no esgotamento de estoque de material de bula e rotulagem, que deve ser realizado dentro do prazo de 180 dias. Infere-se, pois, que os lotes já fabricados anteriormente a notificação de alteração de bula e rotulagem estão cobertos pelo mesmo direito à comercialização daqueles que ainda serão fabricados no prazo de 180 dias.

Para o caso em tela, a empresa necessita esgotar o estoque do produto, com as artes vigentes e aprovadas em seu registro inicial, até o final de seu prazo de validade, que se dará apenas em 30/10/2024.

Vale lembrar que os lotes objeto do pleito de excepcionalidade foram fabricados de acordo com a situação registrada naquele momento. Conforme informado pela empresa, a GESEF esclareceu que a publicação do registro, equivocadamente, foi realizada antes da resposta sobre o possível controle do medicamento, não sendo seguido o fluxo normalmente adotado, culminando na fabricação de lotes sem a adequação dos modelos de bula e rotulagem às exigências da Lista C1 da Portaria nº 344/1998.

A preocupação sanitária reside no fato da comercialização de um produto com risco potencial de teratogenicidade para humanos, sem constar as informações apropriadas em bula e rotulagem. Para a mitigação do risco sanitário foram propostas várias estratégias pela empresa, amplamente descritas no Relatório desse voto. No entanto, gostaria de fazer destaques para as seguintes ações:

I - cada prescrição do medicamento à base de mavacanteno, desde o lançamento do produto, será realizada por meio da Receita de Controle Especial, em duas vias, juntamente com o Termo de Responsabilidade/Esclarecimento, que será preenchido e assinado pelo prescritor e pelo paciente, em 3 (três) vias, sendo que uma delas será mantida pelo paciente;

II - conforme assevera a empresa, no momento da prescrição, o médico alertará os pacientes de que o medicamento é pessoal e intransferível e explicará sobre as reações e restrições de uso. O médico também orientará

sobre a necessidade de exclusão de gravidez através de teste sensível para dosagem de Beta-HCG e de comprovação de utilização de dois métodos efetivos de contracepção, sendo um método de barreira, para mulheres com potencial de engravidar;

III - a BMS fornecerá aos distribuidores material contendo informações mais detalhadas quanto aos cuidados para a dispensação do produto, conforme as regulamentações vigentes, para que seja encaminhado ao profissional farmacêutico do estabelecimento onde ocorrerá a dispensação.

IV - a Adoção de Medidas Adicionais de Minimização de Riscos (ARMMs) como a elaboração do Guia do Profissional de Saúde (HCP), Guia do Paciente e Cartão do Paciente;

V - o Plano de Gerenciamento de Riscos (PGR) do mavacanteno aprovado pela GFARM/ANVISA contém ações de minimização de risco, que têm como objetivo garantir o uso seguro do medicamento. O médico prescritor e o paciente terão materiais dedicados que descrevem os riscos já mencionados e como estes riscos podem ser mitigados; e

VI - a BMS implementará um Programa de Suporte ao Paciente (PSP) para mavacanteno, que também será utilizado para garantir ainda mais a segurança do paciente. O PSP apoiará o paciente no acompanhamento de seu tratamento com Camzyos (mavacanteno), especialmente em relação à educação sobre a doença, adesão ao tratamento, esclarecimento sobre **possíveis eventos adversos e medidas para evitar a exposição fetal durante o tratamento com mavacanteno.**

Nessa linha, a GPCON/GGMON considerou as medidas de minimização de riscos propostas adequadas para garantir a segurança dos pacientes, não vislumbrando óbice quanto ao prazo para esgotamento de estoque solicitado pela empresa. Importante salientar também a consideração de que a BMS é detentora de outros medicamentos sujeitos a controle especial, com grau de teratogenicidade ainda maior que o do mavacanteno, como a lenalidomida, e que portanto, já possui implementados procedimentos e rotinas de manuseio, estoque, movimentação, distribuição e demais atividades direcionadas ao tratamento especial de medicamentos deste tipo.

Portanto, partindo do princípio que o risco sanitário se encontra mitigado, entendo não ser razoável e proporcional não autorizar o esgotamento de estoque pleiteado, pois culminaria na destruição dos lotes disponíveis, aptos ao consumo. Mais que uma penalização à empresa, que não teve previsibilidade do ato da Anvisa, tal decisão prejudicaria diretamente o acesso ao tratamento de uma condição rara, com um medicamento novo, desenvolvido especificamente para a cardiomiopatia hipertrófica obstrutiva. Logo, a penalização mais severa recairia justamente sobre o cidadão brasileiro que necessita fazer uso desse produto, que é o **primeiro medicamento a atuar diretamente na fisiopatologia da doença.**

Diante de toda argumentação técnica apresentada, entendo que os benefícios superam os riscos para a aprovação do esgotamento de estoque do produto Camzyos (mavacanteno). Tal decisão está alinhada com os princípios da razoabilidade e proporcionalidade da administração pública e a missão institucional da Anvisa em promover e proteger a saúde da população.

3. Voto

Diante do exposto, **VOTO** de forma **FAVORÁVEL** à concessão da excepcionalidade solicitada pela empresa Bristol-Myers Squibb Farmacêutica Ltda., para permitir a continuidade do processo de importação, bem como a comercialização e esgotamento de estoque dos lotes do produto Camzyos (mavacanteno) transcritos abaixo,

com as artes vigentes e aprovadas em seu registro inicial, até o final dos respectivos prazos de validade de cada lote:

Apresentação	Quantidade	Número de Lote	Data de vencimento
Camzyos Caps 2.5mg	120	CMNTGA3	31/05/2024
Camzyos Caps 5mg	912	CNMCZA	30/10/2024
Camzyos Caps 10 mg	259	CNHZYA1	30/09/2024
Camzyos Caps 15mg	80	CNKBBA	30/09/2024

A empresa deverá adotar todas as medidas de mitigação de risco sanitário propostas, tanto do plano de minimização de risco, como do plano de comunicação.

É o voto que submeto à deliberação da Diretoria Colegiada da Anvisa, por meio do Circuito Deliberativo.

Rômison Rodrigues Mota

Diretor

Quarta Diretoria da Anvisa



Documento assinado eletronicamente por **Romison Rodrigues Mota, Diretor**, em 16/05/2023, às 17:30, 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 **2353824** e o código CRC **CF4D165C**.