

VOTO Nº 192/2024/SEI/DIRE2/ANVISA

Processo nº 25351.812857/2024-00

Expediente nº 1323278/24-9

Analisa a a solicitação de excepcionalidade protocolada pela empresa Novonordisk para utilização de lotes da substância ativa basiliximabe com especificação diversa da aprovada, para fabricação do medicamento Simulect (Basiliximabe).

Área responsável: GPBIO/GGBIO

Relator: Meiruze Sousa Freitas

1. Relatório

Trata-se de pedido de excepcionalidade protocolado pela empresa Novartis Biociências S. A., por meio da Carta 3100297, para importação de lotes do produto Simulect (basiliximabe) que serão fabricados a partir de lotes da substância ativa que tiveram resultados fora da especificação para o parâmetro "quantificação de oligossacarídeos B (pico principal)". A empresa justifica o pedido devido à necessidade e ao risco de desabastecimento e apresentou uma avaliação de risco médico para respaldar a solicitação. Os lotes de substância ativa afetados pela excepcionalidade seriam **os lotes BF0111, BF0114, BF0117 e BF0119.**

A inclusão do parâmetro "quantificação de oligossacarídeos B (pico principal)" na especificação da substância ativa foi submetida à Anvisa por meio do expediente 0968917/19-6 e encontra-se aprovada desde o dia 13/04/2020.

A empresa declara que para os lotes supracitados, os resultados da quantificação dos oligossacarídeos B foram de 79% (referente ao lote BF0115) a 84% e, portanto, não atendem à especificação atualmente aprovada, no qual o pico principal deve ser igual ou superior a 85%.

Após o pedido inicial feito por meio da Carta 3100297 a empresa aditou ao presente processo o Aditamento 3123012 pelo qual solicita que neste pedido de autorização excepcional sejam também incluídos **os lotes BF0113, BF0115, BF0116 e BF0118**, da substância ativa Basiliximabe que também apresentaram resultado fora da especificação na quantificação dos Oligossacarídeos B.

A empresa justificou o aditamento de solicitação de inclusão de mais 4 lotes, uma vez que o medicamento Simulect é comercializado em vários países e que a alocação dos lotes da substância ativa pode variar dependendo de questões logísticas.

Justifica-se assim o pedido de excepcionalidade.

2. **Análise**

Inicialmente, esclarecemos que o medicamento Simulect® (basiliximabe) é indicado para a profilaxia da rejeição aguda de órgãos em pacientes submetidos a transplante renal usado quando como parte de um regime imunossupressor que inclui ciclosporina e corticosteroídes.

No bojo do pedido de excepcionalidade a empresa esclarece que a estrutura base dos oligossacarídeos presentes no insumo farmacêutico ativo, basiliximabe, é o N-acetilglicano, ao qual vários açúcares são anexados resultando em galactosilação, manosilação, fucosilação e sialilação.

A adição de açúcar galactose ao **oligossacarídeo B (forma fucosilada bG0)** na presença de manganês e da enzima B4GALT resulta na formação do **oligossacarídeo A** (formas galactosiladas bG1 (1,6) e bG1 (1,3)). Para anticorpos sem função efetora Fc (fragmento cristalizável), como o basiliximabe, o impacto da galactosilação na atividade biológica é insignificante. A partir da investigação realizada pela empresa,

verificou-se que **a diminuição detectada do oligossacarídeo B estava ligada ao aumento simultâneo do oligossacarídeo A**. Entretanto, com base nos dados disponíveis, não era esperado detectar nenhuma mudança significativa nas formas sialiladas e de alta manose, pois **a soma do oligossacarídeo B e do oligossacarídeo A permaneceu inalterada (acima de 92%)**. Com base na experiência em lotes históricos, o pequeno aumento das formas sialiladas e a pequena diminuição dos níveis de alta manose foram considerados insignificantes.

Assim, essa mudança foi atribuída principalmente ao alto teor de manganês nos materiais brutos utilizados no meio de cultura celular, sendo a causa mais provável das variações observadas nos lotes.

Para os lotes da substância ativa basiliximabe, objetos do pedido de excepcionalidade, os resultados da quantificação dos oligossacarídeos B foram de 79% (referente ao lote BF0115) a 84% e, portanto, não atendem à especificação atualmente aprovada, no qual o pico principal deve ser igual ou superior a 85%.

A empresa realizou uma investigação e identificou a causa raiz do desvio sendo relacionada ao manganês no processo de fabricação. Para resolver esse problema, a empresa planeja monitorar e controlar de forma mais ativa os níveis de manganês no meio de cultura celular para evitar mais desvios na distribuição de glicanos. Além disso, eles continuarão a analisar e otimizar o processo de fabricação para garantir uma qualidade consistente e o atendimento às especificações.

A empresa declara que as alterações nos níveis de oligossacarídeos B não impactam a qualidade, eficácia e segurança do medicamento Simulect® por meio de uma avaliação detalhada de risco médico. A empresa fez uma análise do impacto da diminuição da glicosilação na farmacocinética, eficácia e segurança do basiliximabe. Com base na literatura e dados disponíveis, considera-se que a leve diminuição do glicano fucosilado (Oligo B) ou aumento do glicano galactosilado (Oligo A) não tem um efeito significativo na farmacocinética, imunogenicidade e eficácia do produto.

Ademais, a empresa também declara que nenhuma mudança foi detectada no parâmetro in vitro “Atividade biológica” de liberação da substância ativa. Este parâmetro

permaneceu estável, dentro das especificações e também dentro de intervalos históricos estreitos após a mudança detectada no nível de oligossacarídeo B para todos os lotes com níveis de oligossacarídeos B entre 79% e 84%. Sendo assim, as mudanças na distribuição de glicano não mostram nenhum impacto na atividade biológica in vitro.

A empresa informa que os países listados abaixo já aprovaram a solicitação de excepcionalidade para a utilização dos lotes da substância ativa basiliximabe pela Novartis Biociências S.A.:

- Alemanha
- Canadá
- Dinamarca
- Espanha
- Estados Unidos
- Europa
- França
- Islândia
- Itália
- Malásia
- Mongólia
- Nova Zelândia
- República Tcheca
- Suécia
- Suíça
- Taiwan

A GPBIO/GGBIO se manifestou sobre esse pedido, emitindo a Nota Técnica nº 41/2024/SEI/GPBIO/GGBIO/DIRE2/ANVISA (3133739), colocando em suma que avaliou as informações apresentadas pela empresa e entende que a avaliação de risco médica demonstrou que essas variações apresentam baixo risco em afetar a farmacocinética, imunogenicidade e eficácia do produto Simulect®. Os dados de "Atividade biológica" também apontam para uma ausência de impacto do desvio na resposta ao produto. Que ao propor o

monitoramento e controle ativo do processo de fabricação, especialmente em relação aos níveis de manganês, a empresa tem a possibilidade de mitigar um impacto negativo potencial para a qualidade do produto e a segurança do paciente em futuros lotes a serem produzidos.

A GPBIO concluiu que, apesar do desvio identificado nos lotes em questão apresentar riscos de possíveis impactos negativos na eficácia do produto, a Novartis Biociências S.A. elaborou uma análise detalhada e justificativa para sua solicitação, que o potencial impacto adverso na eficácia do produto é baixo.

A GIMED/GGFIS também se manifestou sobre esse pedido, emitindo a Nota Técnica nº 271/2024/SEI/GIMED/GGFIS/DIRE4/ANVISA (3118624), com o objetivo de avaliar o risco de desabastecimento do medicamento **Simulect (basiliximabe)**, para auxiliar na decisão referente ao pleito apresentado pela empresa Novartis Biociências S.A, de autorização, em caráter excepcional, para utilização de dos lotes da substância ativa basiliximabe com resultado fora de especificação para fabricação do medicamento Simulect®, com base em avaliação de risco médico em virtude do risco de desabastecimento do mercado.

Após avaliação dos dados de comercialização do medicamento, a GIMED considerou que é PROVÁVEL que haja desabastecimento de mercado com ALTO RISCO DE IMPACTO PARA A SAÚDE PÚBLICA pela indisponibilidade do medicamento **Simulect (basiliximabe)** do laboratório Novartis Biociências S.A.

Considerando que este é o único medicamento registrado com o princípio ativo basiliximabe, com a indicação:

"Simulect® é administrado a adultos, adolescentes e crianças que vão realizar um transplante de rim. Ele ajuda a prevenir a rejeição do rim transplantado durante as primeiras 4 a 6 semanas após a operação de transplante, que é o momento mais provável que o corpo rejeite o rim. Você receberá outros medicamentos para ajudar a proteger o seu novo rim durante este período (por exemplo, ciclosporina para microemulsão), e terá que continuar tomando alguns destes medicamentos todos os dias depois de sair do hospital. Simulect® é dado apenas na época de sua operação de transplante."

O pedido de excepcionalidade é plenamente justificável.

Essa é a minha análise, passo ao voto.

3. **Voto**

Pelo exposto, voto pela **APROVAÇÃO** da autorização excepcional para utilização dos 8 lotes (BF0111, BF0113, BF0114, BF0115, BF0116, BF0117, BF0118 e BF0119) da substância ativa basiliximabe com resultado da quantificação dos oligossacarídeos B divergente da especificação aprovada junto ao registro do medicamento, para a fabricação do medicamento Simulect (basiliximabe).

Sendo este o voto que submeto a apreciação a esta douta Diretoria Colegiada, por meio de Circuito Deliberativo.

(Assinado Eletronicamente)

Meiruze Sousa Freitas

Diretora

Segunda Diretoria



Documento assinado eletronicamente por **Meiruze Sousa Freitas, Diretora**, em 30/09/2024, às 11:44, 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 **3198040** e o código CRC **FE65C9FB**.

Referência: Processo nº
25351.812857/2024-00

SEI nº 3198040