

VOTO Nº 69/2024/SEI/DIRE4/ANVISA

Processo nº 25351.908425/2024-95
Expediente nº 0375629/24-6

Analisa a solicitação de excepcionalidade para a realização de análise parcial (teor e produtos de degradação) dos testes de controle de qualidade dos lotes #CSCBZA e #CSHCXA do medicamento SPRYCEL® (dasatinibe), em território nacional.

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 da análise de pedido de excepcionalidade, protocolado pela empresa Bristol-Myers Squibb Farmacêutica Ltda. (BMS), CNPJ 56.998.982/0001-07, para a realização de análise parcial (teor e produtos de degradação) dos testes de controle de qualidade dos lotes #CSCBZA e #CSHCXA do medicamento SPRYCEL® (dasatinibe), em território nacional (SEI 2867311).

O SPRYCEL® (dasatinibe) é um medicamento sintético, antineoplásico (inibidor de quinase), comercializado no Brasil, tanto no mercado público quanto privado, em duas apresentações de comprimido revestido (20 mg e 100 mg). Uma vez que SPRYCEL® (dasatinibe) é um medicamento sintético,

além do controle de qualidade realizado pelo fabricante, as análises também são realizadas pelo importador para liberação do produto no mercado nacional, conforme Resolução de Diretoria Colegiada - RDC nº 670/2022.

SPRYCEL® (dasatinibe) é indicado para o tratamento de adultos com:

- Leucemia mieloide crônica cromossomo Philadelphiapositivo (LMC Ph+) na fase crônica recém-diagnosticada;
- Leucemia mieloide crônica cromossomo Philadelphiapositivo (LMC Ph+) nas fases crônica, acelerada ou blástica mieloide /linfoide com resistência ou intolerância à terapia anterior incluindo imatinibe;
- Leucemia linfoblástica aguda cromossomo Philadelphia-positivo (LLA Ph+) com resistência ou intolerância à terapia anterior.

As seguintes alternativas terapêuticas estão disponíveis no mercado brasileiro:

- nilotinibe, inibidor de tirosina quinase
- imatinibe, inibidor de tirosina quinase

De acordo com a requerente, apesar de haver alternativas terapêuticas aprovadas no país, o perfil de segurança/toxicidade/sensibilidade das mesmas é distinto, se comparado ao de SPRYCEL®. A empresa ressalta, ainda, que o tratamento da Leucemia Mieloide Crônica é contínuo, não prevendo interrupções do uso das medicações, uma vez que apenas o uso contínuo do tratamento seria capaz de prevenir a recaída molecular e/ou citogenética da doença.

A BMS realizou um planejamento para descontinuar a fabricação do produto SPRYCEL® (dasatinibe) em Astrazeneca (EUA), objetivando realizar a transição de sua fabricação para a planta de Patheon (Canadá). Para tanto, preparou um estoque para atender as demandas do medicamento durante esta transição. No entanto, foi observado que as vendas do medicamento foram maiores do que o previsto para este período, assim, o inventário que iria garantir a disponibilidade do produto durante toda esta transição foi consumido mais rapidamente do que o planejado.

A empresa destaca que atualmente há medicamentos genéricos e similares de SPRYCEL® (dasatinibe)

aprovados pela Anvisa, porém, até o momento, a empresa não identificou evidências de comercialização dos mesmos no mercado brasileiro, o que contribuiu para a imprevisibilidade da demanda do produto.

Neste contexto, a empresa notificou a descontinuação temporária de SPRYCEL® à Anvisa, em 29/02/24 (expediente 0249686/24-4), impactando ambas as apresentações registradas.

Conforme demonstrado pela empresa, o desabastecimento previsto para SPRYCEL® (dasatinibe) 20mg deve ocorrer entre março e abril/24, e para a apresentação de 100mg entre abril e maio/24. A reativação de ambas apresentações é prevista para maio/24.

Neste contexto, considerando que:

- As alternativas terapêuticas de SPRYCEL® (dasatinibe) disponíveis no país não atendem às necessidades de todos os pacientes;
- O tempo para análise completa de cada lote recebido pelo importador é de 11 a 18 dias, variando conforme a data de recebimento do produto;
- A cadeia de transporte é 100% monitorada em relação à temperatura;
- A carga é conduzida com proteção térmica;
- Não há diferença entre as especificações do fabricante e do importador;
- A empresa possui Certificado de Boas Práticas de Distribuição e Armazenagem emitido em 07/11/22, com validade até 07/11/26.

A BMS solicita excepcionalidade para isenção da realização de ensaios completos de controle da qualidade para os lotes #CSCBZA e #CSHCXA do medicamento SPRYCEL® (apresentações de 20mg e 100 mg, respectivamente, ambas fabricadas em Patheon - Canadá), por não atender ao disposto no inciso IV, art. 9º da RDC nº 670/2022, no que se refere ao monitoramento da umidade, considerando que o material de embalagem primária do produto não é impermeável (frasco plástico de polietileno de alta densidade - PEAD):

Art. 9º A empresa importadora fica isenta da realização de ensaios completos de controle de qualidade dispostos no artigo 8º desta Resolução, devendo realizar para cada

carga recebida, lote a lote, no mínimo, os testes registrados para teor e produtos de degradação, desde que atenda aos seguintes requisitos:

...

IV - as condições de temperatura e umidade durante cada operação de transporte devem ser registradas continuamente, por equipamento calibrado, com comprovação que o medicamento foi mantido dentro das condições de armazenamento preconizadas no registro do medicamento na Anvisa;

Assim, a empresa propõe a realização apenas dos testes de teor e produtos de degradação.

Por fim, a empresa esclarece que esta solicitação tem o intuito de tornar SPRYCEL® (dasatinibe) disponível no mercado brasileiro no menor tempo possível, em benefício dos pacientes, tendo em vista que a liberação do produto pelo importador poderia ser concluída em aproximadamente 5 a 7 dias após o recebimento do lote.

2. **Análise**

Com o intuito de subsidiar a análise do pleito por esta Diretoria, a Gerência-Geral de Medicamentos (GGMED) se manifestou por meio do Despacho nº 276/2024/SEI/GGMED/DIRE2/ANVISA (SEI 2872972), enquanto a Gerência Geral de Inspeção e Fiscalização Sanitária (GGFIS) emitiu a Nota Técnica nº 97/2024/SEI/GIMED/GGFIS/DIRE4/ANVISA (SEI 2868295).

Na referida Nota Técnica, a GGFIS fez as seguintes considerações:

Nos anos de 2022 e 2023, a BMS foi a única empresa responsável por comercializar medicamento a base de dasatinibe, conforme informado pela própria empresa. A BMS notificou a descontinuação temporária de fabricação/importação do medicamento SPRYCEL na data de 29/02/2024 para as apresentações 20mg e 100mg, respectivamente.

Os locais de fabricação possuem Certificado de Boas Práticas de Fabricação vigentes na Anvisa, bem como a empresa importadora no Brasil, que possui Certificado de Boas Práticas de Distribuição e Armazenagem emitido em 07/11/22, com validade até 07/11/26.

Adicionalmente, por meio do Despacho

nº 87/2024/SEI/GIMED/GGFIS/DIRE4/ANVISA (SEI 2870990), a Gimed informou que é provável o risco de desabastecimento, com **alto risco de impacto para a saúde pública** pela indisponibilidade do medicamento SPRYCEL® (dasatinibe).

Por fim, a Gimed conclui que a excepcionalidade se justifica.

Em sua manifestação, a GGMed pontua que o pleito da empresa envolve a realização parcial de análise em dois lotes específicos do produto (e não a exclusão do teste de forma definitiva). Assim, entende não haver impacto no registro, pois seria uma medida pontual, não uma mudança pós-registro. Conclui que está de acordo com o exposto na Nota Técnica nº 97/2024/SEI/GIMED/GGFIS/DIRE4/ANVISA e não tem nada a acrescentar.

De forma complementar aos apontamentos feitos pela GGMed e GGFIS, faço as seguintes considerações.

Inicialmente, cumpre destacar que a proposta da empresa visa a não realização do controle de qualidade do produto SPRYCEL® de forma pontual, apenas para dois lotes, visando mitigar o risco de desabastecimento do produto. Conforme justificado pela requerente, tal medida é necessária para acelerar o acesso da população a medicação. Caso a empresa precise realizar os ensaios completos de controle de qualidade, estima-se que esse prazo poderá ser de até 18 dias. Com a realização apenas dos testes de teor e produtos de degradação, esse prazo pode ser reduzido para até 5 dias.

Ressalta-se que o SPRYCEL® é a única opção atualmente comercializada com o princípio ativo dasatinibe. Reitera-se, ainda, que o medicamento é utilizado para o tratamento da Leucemia Mieloide Crônica de forma contínua, não prevendo interrupções do uso das medicações. Apenas o uso contínuo do tratamento é capaz de prevenir a recaída molecular e/ou citogenética da doença.

Em que pese haver outras opções terapêuticas disponíveis para o tratamento da doença, a saber, o nilotinibe e o imatinibe, a empresa assevera que o perfil de segurança/toxicidade/sensibilidade dessas moléculas é distinto, se comparado ao de SPRYCEL®, conforme determina o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) de Leucemia Mieloide Crônica.

Importante frisar que nem a GGMed tampouco a

GGFIS fizeram qualquer consideração técnica que apontasse pela necessidade da realização de algum teste de controle de qualidade adicional, além dos testes de teor e produtos de degradação, capazes de avaliar o impacto da umidade na qualidade do produto. Não houve também qualquer restrição técnica para a concessão da excepcionalidade.

Assim, entendo que a relação benefício/risco é favorável a aprovação do referido pleito de excepcionalidade, que atuará promovendo a saúde da população, configurando assim o interesse público da demanda.

3. **Voto**

Diante do exposto, **VOTO pela APROVAÇÃO** da solicitação apresentada pela empresa Bristol-Myers Squibb Farmacêutica Ltda., para a realização de análise parcial (teor e produtos de degradação) dos testes de controle de qualidade dos lotes #CSCBZA e #CSHCXA do medicamento SPRYCEL® (dasatinibe), em território nacional.

Encaminho a decisão final à soberania 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 26/03/2024, às 18:14, 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 **2877898** e o código CRC **C62566D8**.

