

## VOTO Nº 196/2021/SEI/DIRE2/ANVISA

Processo nº 25351.928490/2021-94

Expediente nº **4234591/21-1**

Solicitação de autorização excepcional para apresentação de documentação de controle de qualidade do importador durante o período de revisão da petição de registro do medicamento inovador CALQUENCE (maleato de acalabrutinibe) e não na submissão inicial do registro.

Área responsável: GQMED/GGMED

Relator: Meiruze Sousa Freitas

### 1. Relatório

Refiro-me à solicitação excepcional da empresa AstraZeneca do Brasil Ltda. para apresentar a documentação de controle de qualidade do importador (relatório de validação parcial/transferência analítica e Certificado de Análise para produtos importados) durante o período de revisão/avaliação técnica da petição de registro do medicamento inovador CALQUENCE (maleato de acalabrutinibe), sendo assim uma excepcionalidade ao § 7º do Artigo 24 da RDC 200/2017, que dispõe sobre a necessidade de apresentar tais documentos no ato do protocolo do pedido de registro.

O medicamento CALQUENCE (acalabrutinibe) é indicado para o tratamento do linfoma de células do manto (doença rara), Leucemia Linfocítica crônica e Linfoma linfocítico de pequenas células. Atualmente, o medicamento CALQUENCE está disponível na forma farmacêutica cápsula dura e foi, inicialmente, registrado segundo a RDC 205/2017 (processo nº 25351.304194/2018-06).

A empresa desenvolveu uma nova forma farmacêutica (comprimidos revestidos) contendo o sal maleato de acalabrutinibe (correspondente a 100 mg de acalabrutinibe base) que garante a dissolução completa do medicamento, independentemente das condições de pH no trato gastrointestinal, eliminando assim, a interação medicamentosa com os inibidores da bomba de prótons e demais agentes redutores do ácido gástrico, uma limitação do produto atual.

Conforme relatou a empresa, os pacientes oncológicos tendem a tomar 12 a 20 medicamentos concomitantes diferentes, dos quais são comumente administrados agentes redutores de ácido. No câncer hematológico, estima-se que 20% a 40% dos pacientes estão em tratamento com um inibidor de bomba de prótons. Portanto, a interação medicamentosa com inibidores da bomba de prótons pode levar a uma limitação do uso de acalabrutinibe como opção terapêutica. Além da limitação de uso, as recomendações atuais de dosagem divididas para os demais agentes redutores do ácido gástrico aumentam a complexidade de gerenciamento do tratamento, em um cenário que já é bastante complexo por si só.

Considerando o benefício desta nova forma farmacêutica com o sal maleato de acalabrutinibe frente a forma farmacêutica disponível atualmente e a importância da disponibilidade deste medicamento o quanto antes aos pacientes brasileiros, a empresa avaliou de forma criteriosa os aspectos que possam contribuir para que o Brasil esteja contemplado na primeira onda de submissões. Porém, se tratando de um medicamento importado, a documentação de controle de qualidade do importador compõe um fator limitante para a aceleração, devido à disponibilidade de amostras, tempos de importação e execução das validações parciais/transferências analíticas locais, além dos recursos globais e locais necessários para estas etapas neste momento da submissão.

De acordo com o melhor cenário de importação dos materiais necessários e prazo para a execução dessas atividades descritas acima, estima-se que a submissão do medicamento seria postergada em até 6 meses, ainda que os demais documentos e informações necessários para o registro já estejam disponíveis para submissão entre Dezembro/2021 e Janeiro/2022.

Dante deste contexto, a empresa solicita a excepcionalidade considerando que:

- não há risco para o paciente e tampouco descumprimento quantos aos requerimentos regulatórios se avaliada a configuração final do dossiê de registro, uma vez que de acordo com o cronograma da empresa, os documentos poderão ser aditados ou apresentados em cumprimento de exigência, a depender da data da finalização dos mesmos;

- em Junho de 2020, a ANVISA publicou a Orientação de Serviço nº 86/2020, a qual trouxe a possibilidade de que os documentos do importador (laudo analítico e validações parciais dos métodos de análise) pudessem ser apresentados em aditamento ou em exigência em virtude da pandemia, demonstrando o entendimento de que uma apresentação *a posteriori* desses documentos representava um cenário com impacto aceitável (a Ordem de Serviço expirou em Junho/2021 e não foi renovada);

- este é um pleito bastante consolidado do setor regulado como um todo para a revisão da RDC 200/2017, com relação ao momento em que tais documentos precisam estar finalizados – onde entende-se que as validações parciais dos métodos de análise ou transferência analítica deveriam estar concluídas para a liberação dos primeiros lotes do produto ao mercado e não no momento da submissão do pedido de registro - pois ao ter esse requerimento no momento da submissão do registro, cria-se um grande desafio de antecipar todas etapas necessárias (desde a compra de equipamentos e suprimentos, qualificação, desenvolvimento dos planos de transferência, seus protocolos, importação de amostras, familiarização de do método, realização dos testes e elaboração da documentação regulatória, etc), sendo necessário pelo menos 1 ano antes da submissão do pedido de registro, o que torna este processo extremamente desafiador, principalmente diante da expectativa em se manter o Brasil dentre os países que fazem parte da primeira onda de submissões globalmente;

- a própria RDC 205/2017 trouxe a supressão desse requerimento desde que realizado o controle de qualidade pelo fabricante do medicamento e apresentado relatório sumário da qualificação de operação do sistema de transporte.

Ainda, a empresa informou que Agências Reguladoras que fazem parte do ICH não exigem dados de transferência de tecnologia analítica em um dossiê de registro. E em países em que há o requerimento de controle de qualidade local para produtos importados, o relatório de transferência analítica é considerado um documento de Boas Práticas de Fabricação, verificado durante a inspeção, não sendo necessária sua apresentação no momento da submissão do registro, mas sua disponibilização até a importação do primeiro lote.

Assim, a AstraZeneca do Brasil Ltda. solicita a autorização excepcional para apresentar a documentação de controle de qualidade do importador durante o período de revisão da petição de registro do medicamento inovador CALQUENCE (maleato de acalabrutinibe), sendo assim uma excepcionalidade ao § 7º do Artigo 24 da RDC 200/2017, que dispõe sobre a necessidade de apresentar tais documentos no ato do protocolo do pedido de registro.

Para a análise deste pleito foi considerada a manifestação da Gerência de Avaliação de Qualidade de Medicamentos Sintéticos-GQMED, por meio da NOTA TÉCNICA Nº 102/2021/SEI/GQMED/GGMED/DIRE2/ANVISA.

## 2. Análise

Conforme expressou a GQMED e exposto pela empresa, a documentação referente ao controle de qualidade realizado pelo importador (laudo analítico e respectivas validações) é requerida pela RDC 200/2017, art. 24, §7º:

§ 7º Em cumprimento ao inciso V, além dos dispositivos anteriores, as empresas que pretendam importar medicamentos terão que apresentar metodologia e laudo analítico de controle de qualidade físico-química, química, microbiológica e biológica e respectivas validações, realizados pelo importador, de acordo com a forma farmacêutica do produto acabado, granel ou na embalagem primária. (Redação dada pela Resolução – RDC nº 361, de 27 de março de 2020)

Deste modo, uma a petição não instruída com a documentação técnica exigida em seu protocolo não é passível de exigência e sim passível ao indeferimento, conforme ditames da RDC 204/2005, que regulamenta o procedimento de petições submetidas à análise pelos setores técnicos da ANVISA, que define em seu art. 2º (incisos I e V) a função do aditamento e da exigência. Ainda, no mesmo art. 2º estabelece que:

§ 2º As exigências referidas neste artigo deverão observar as seguintes diretrizes:

I - as petições ao serem analisadas pela área competente, somente poderão ser passíveis de diligências com vistas a informações e esclarecimentos sobre a documentação instruída quando do seu protocolo, com a remessa de exigência técnica ao interessado, ou seu responsável;

II - não são passíveis de exigência técnica as petições que não estiverem instruídas com a documentação exigida quando do seu protocolo, incluindo o comprovante de recolhimento da taxa, quando couber.

Parágrafo único. A insuficiência da documentação técnica exigida quando do protocolo da petição e a conclusão da análise técnica com resultado insatisfatório pelos documentos apresentados ensejam o indeferimento da petição.

A Orientação de Serviço OS 86/2020, que esta estabeleceu procedimentos excepcionais em virtude da pandemia decorrente do novo Coronavírus, teve seu prazo de sua aplicação até 30/06/2021 e não foi renovada, ou seja, a referida OS não se encontra vigente.

Quanto à RDC 205/2017, esta estabelece procedimentos especiais em relação ao registro de medicamentos para tratamento de doenças raras. Esses procedimentos abrangem tanto uma análise mais célere, com prazos mais curtos, quanto à aceitação de provas por meio de termo de compromisso e a dispensa de provas de controle de qualidade do importador. Essas questões foram postas na referida normativa visando, essencialmente, promover o acesso de medicamentos à população com a urgência requerida para a situação de doenças raras.

Ademais, a dispensa do Controle de Qualidade em território nacional para os medicamentos enquadrados na RDC 205/2017, deve-se principalmente ao fato de serem medicamentos de baixa produção e de baixo consumo, podendo tornar os custos da instalação de estrutura para realização do controle de qualidade no Brasil economicamente inviável.

Também, em decorrência da baixa produção, com poucos lotes produzidos por ano, a cadeia de distribuição é muito mais definida. Por isso, em uma análise de benefício-risco, entendeu-se que seria mais importante dispensar o controle de qualidade pelo importador mediante apresentação de dados de qualificação de transporte do que inviabilizar o registro destes medicamentos no País.

Apesar da empresa afirmar que o CALQUENCE (maleato de acalabrutinibe) comprimidos revestidos é um produto indicado ao tratamento de doença rara, este não pode ser enquadrado nos termos da RDC 205/2017 por não possuir IFA inédito no Brasil, conforme disposto no inciso III do artigo 1º da RDC nº 205/2017.

Na hipótese ora tratada, o IFA maleato de acalabrutinibe não se enquadra mais na categoria de molécula nova, considerando que foi já foi aprovado o registro para o medicamento CALQUENCE (acalabrutinibe) cápsula dura e que a inclusão do novo sal é interpretada como registro de medicamento inovador (RDC 200/2017, Art. 4º, XXIX) e a ele não caberia o benefício de isenção de provas de controle de qualidade do importador. Portanto, seria necessário apresentar, no momento do protocolo inicial do pedido registro, a documentação requerida pela RDC 200/2017.

Apesar de todos os esclarecimentos, o produto possui sua indicação passível de enquadramento na RDC 205/2017, ou seja, é indicado para doença rara. Assim, considerando decisões anteriores da DICOL de permitir a isenção do controle de qualidade para medicamentos que não se enquadram no pressuposto de molécula inédita, como é o caso em tela, a GQMED entende que a concessão solicitada pela empresa parece ser razoável em uma relação benefício-risco, embora contrária às normas citadas.

### 3. Voto

Ante o exposto, considerando:

- a relevância clínica do medicamento, indicado para o tratamento do linfoma de células do manto (doença rara), Leucemia Linfocítica crônica e Linfoma linfocítico de pequenas células;

- a necessidade de adequação da fórmula, conforme relatou a empresa, que garantirá a dissolução completa do medicamento, independentemente das condições de pH no trato gastrointestinal, eliminando assim, a interação medicamentosa com os inibidores da bomba de prótons e demais agentes redutores do ácido gástrico, uma limitação do produto atual;

- o compromisso da empresa em apresentar a documentação de controle de qualidade durante o período de revisão da petição de registro do medicamento inovador CALQUENCE (maleato de acalabrutinibe);

Voto **FAVORAVELMENTE** à concessão da excepcionalidade para a empresa AstraZeneca do Brasil Ltda apresentar a documentação de controle de qualidade do importador (relatório de validação parcial/transferência analítica e Certificado de Análise para produtos importados) durante o período de revisão/avaliação técnica da petição de registro do medicamento inovador CALQUENCE (maleato de acalabrutinibe) e não na submissão inicial do registro.

Encaminho o presente voto à Diretoria Colegiada da Anvisa para decisão final, por meio do Circuito Deliberativo. Solicito assim, inclusão pela SGCOL neste sistema de deliberação.



Documento assinado eletronicamente por **Meiruze Sousa Freitas, Diretora**, em 27/10/2021, às 16:06, 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](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 **1648988** e o código CRC **562C4AEC**.

---

**Referência:** Processo nº 25351.928490/2021-94

SEI nº 1648988