

VOTO Nº 90/2021/SEI/DIRE2/ANVISA

Processo nº 25351.910155/2021-30

Expediente nº 2002650/21-7

Analisa a Solicitação de autorização, em caráter excepcional, para dispensa da realização de controle de qualidade pelo importador para medicamento Ledaga (cloridrato de clormetina).

Área responsável: GQMED/GGMED.

Relator: Meiruze Sousa Freitas.

1. Relatório

Trata-se de solicitação pela empresa Recordati Rare Diseases Comércio de Medicamentos Ltda., de autorização, em caráter excepcional, para dispensa da realização de controle de qualidade em território nacional pelo importador, do medicamento Ledaga (cloridrato de clormetina) 160 µg/g gel (ainda sem registro), nos moldes da RDC nº 205/2017.

A empresa informou que, por entender ser um medicamento indicado para tratamento de doença rara, solicitou uma reunião de pré-submissão aos moldes da RDC 205/2017. Escalhou também que o medicamento já obteve designação de órfão nos Estados Unidos em 17 de agosto de 2004, na Europa em 22 de maio de 2012 e na Austrália em 15 de agosto de 2019. A indicação terapêutica deste produto é para o tratamento tópico do linfoma cutâneo de células T do tipo micose fungoide (LCCT do tipo MF) em pacientes adultos.

Importante registrar que de acordo com a RDC 205/2017 e a Política Nacional de Atenção Integral às Pessoas com Doenças Raras, é considerada doença rara aquela que atinge até sessenta e cinco pessoas a cada cem mil indivíduos. Portanto, com base nos dados de epidemiologia, o linfoma cutâneo de células T do tipo micose fungoide (LCCT MF) se enquadraria como doença rara. Pelo entendimento da empresa, como se trata de um medicamento enquadrado como novo, por possuir insumo farmacêutico ativo inédito no país para essa doença rara específica, e, ser utilizado em condição séria debilitante, uma vez que os estágios avançados da doença tem alta probabilidade de morte, o produto seria passível de registro de forma priorizada através da RDC 205/2017.

Como a empresa entendeu que o produto atendia a todos os requisitos da RDC 205/2017, procedeu conforme esta resolução solicitando a reunião de pré-submissão anteriormente ao pedido de registro. Entretanto, durante reunião de pré-submissão com a área técnica de Segurança e Eficácia (GESEF), foi informada de que o produto não poderia ser enquadrado para registro pela RDC 205/2017, uma vez que os estágios iniciais da doença, para os quais a empresa possui dados clínicos, não são considerados como uma "condição séria debilitante". Dessa forma, por esse motivo, o produto não poderá ter sua análise priorizada utilizando os critérios desta resolução e, portanto, a empresa foi orientada a registrar o produto através do processo ordinário, pela RDC 200/2017.

Nessa condição posta, a empresa ponderou que o registro do produto de acordo

com os critérios da RDC 205/2017, permite que, no caso de medicamentos importados, seja realizada a supressão do controle de qualidade no Brasil, desde que seja realizado o controle de qualidade pelo fabricante do medicamento e apresentado relatório sumário da qualificação de operação do sistema de transporte (artigo 142 § 59 da RDC 205/2017). Essa dispensa da realização do controle de qualidade no Brasil para o produto Ledaga foi considerada pela empresa na estratégia de registro, uma vez que, em se tratando de medicamento para tratamento de doença rara, poucas unidades dos produtos serão importadas anualmente.

Adicionalmente, a empresa informou que outros produtos para tratamento de doenças raras registrados pela Recordati usufruíram dessa dispensa da realização do controle de qualidade em território nacional por se enquadrar nos requisitos da RDC 205/2017, e também através de autorização em caráter de excepcionalidade concedida pela GADIP para o produto Neoprofen, que está em processo de registro.

A empresa esclareceu que o controle de qualidade realizado pelo importador por vezes corresponde a um custo elevado dependendo do medicamento, já que a quantidade de unidades requeridas para a realização da validação de método analítico e posteriores análises, muitas representam uma quantidade maior do que a projeção da quantidade comercializada em anos. Para contextualizar essa situação, exemplificou que a quantidade de unidades do produto necessárias para duas análises completas de controle de qualidade seriam 32 unidades, enquanto a quantidade estimada de importação anual do produto é de 24 unidades, sem levar em consideração a quantidade necessária para validação dos métodos, ou seja a quantidade necessária para duas análises completas de cada lote do produto equivale a mais de 1 ano de comercialização do produto.

Neste sentido, a empresa alegou que visando a viabilidade de registro de Ledaga no Brasil e disponibilização do medicamento no mercado para tratamento e melhoria da qualidade de vida dos pacientes acometidos pela LCCT -MF, seria necessária a isenção dos testes de controle de qualidade em território nacional nos termos do artigo 142 § 52 da RDC 205/2017, uma vez que, quando comparada a projeção de vendas com a quantidade necessária para a realização dos testes de controle de qualidade em duplicata no Brasil, estes tornariam a realização de ensaios completos de controle de qualidade em território nacional impraticável.

Assim, a empresa informou que seguirá o fluxo ordinário para realizar o registro do produto conforme RDC 200/2017. E, por se tratar de um produto para tratamento de doença rara, solicita autorização, em caráter excepcional, para dispensa da realização de controle de qualidade de medicamento em território nacional, comprometendo-se a apresentar o relatório da qualificação de operação do sistema de transporte no pedido de registro e, assim que aprovado o registro, a realizar a qualificação de desempenho e monitorar a temperatura do produto em todas as importações realizadas, para que com o certificado de análise com ensaios completos realizados pelo fabricante no exterior, possa liberar o produto para o mercado brasileiro.

Por fim, considerando a ausência de um medicamento à base de clometrina para tratamento tópico do LCCT-MF registrado no Brasil, e que Ledaga previne a progressão da doença e melhora a qualidade de vida dos pacientes, trata-se de uma terapia segura que permite aplicação pelo paciente em casa, o que em tempos de pandemia possibilitaria um grande benefício e redução de riscos dos pacientes se exporem ao sair para aplicação das terapias atualmente existentes que possuem limitações de eficácia com tolerabilidade e segurança muito inferiores à aplicação tópica.

Dessa forma, foi solicitado a autorização, em caráter excepcional, para dispensa da realização de controle de qualidade do medicamento Ledaga em território nacional a fim

de viabilizar seu registro no Brasil.

2. Análise

Para esta análise é importante ressaltar que, a Resolução RDC nº 205, de 2017 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 a aceitação de provas por meio de termo de compromisso e a dispensa de provas de controle de qualidade pelo 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.

Importante registrar também que esse medicamento é um medicamento enquadrado como novo, por possuir insumo farmacêutico ativo inédito no país, mas apesar de indicado ao tratamento de doença rara este não pode ser enquadrado, nos termos da Resolução RDC nº 205, de 2017, para o benefício de isenção de provas de controle de qualidade do importador. E em função desse não enquadramento que se justificaria a excepcionalidade do pleito.

Cabe destacar, que já foram concedidas excepcionalidades para permitir a supressão do controle de qualidade em casos específicos, dentro os quais podem ser citados o Signifor LP e o Nuprofen, ambos da empresa requerente deste pleito.

A dispensa da realização do controle de qualidade pelo importador trazida prevista Resolução RDC nº 205, de 2017 se justifica para os medicamentos destinados a tratamentos de doença raras, uma vez que a maioria deles representa um alto custo e possuem baixo volume de importação, tendo em vista a diminuta parcela da população que atingem. O controle de qualidade realizado pelo importador pode corresponder a um custo bastante alto para medicamentos destinados a doenças raras, pois a quantidade de unidades requeridas para a realização da análise completa muitas vezes representa quantidade muito maior do que a própria quantidade comercializada em anos.

O medicamento Ledaga (cloridrato de clormetina) objeto deste pleito não se enquadra nos termos da Resolução vigente para doenças raras, em função dos estágios iniciais da doença, onde o mesmo é indicado e para os quais se tem dados clínicos, não são considerados como uma "condição séria debilitante", contudo trata-se de uma possibilidade de acesso a terapia inovadora, com potencial benefício e redução de riscos aos pacientes.

Neste sentido, a Gerência de Avaliação de Qualidade de Medicamentos Sintéticos - GQMED, se posicionou por meio Nota Técnica nº 28/2021/SEI/GQMED/GGMED/DIRE2/ANVISA, entendendo que "*a concessão solicitada pela empresa parece ser razoável em uma relação benefício-risco...*". E por fim recomendou que, no caso de ser dispensada realização de controle de qualidade no Brasil, seja solicitado em substituição a apresentação de dados de qualificação de transporte, em conformidade com o preconizado para produtos que se enquadram na Resolução RDC nº 205, de 2017.

3. Voto

Diante do Exposto, considerando a ausência de um medicamento à base de clormetina para tratamento tópico do LCCT-MF registrado no Brasil, e que o medicamento Ledaga objeto deste pleito além de prevenir a progressão da doença e melhorar a qualidade

de vida dos pacientes, se propõe a ser uma terapia segura que permite aplicação pelo paciente em casa, o que em tempos de pandemia possibilitaria um grande benefício e redução de riscos dos pacientes por isso, **Voto pela Aprovação** da autorização, em caráter excepcional, para dispensa da realização de controle de qualidade em território nacional pelo importador, do medicamento Ledaga (cloridrato de clormetina) 160 µg/g gel (ainda sem registro), de acordo com a Resolução RDC nº 205, de 2017.

Esta excepcionalidade para dispensa de controle de qualidade do medicamento Ledaga em território nacional, fica condicionada a apresentação no pedido de registro, do certificado de análise completa emitido pelo fabricante para fins de liberação do medicamento para o mercado, e submissão dos dados de qualificação da operação do sistema de transporte a ser utilizado no transporte internacional do fabricante até o armazém da Recordati no Brasil, em conformidade com a Resolução RDC nº 205, de 2017.

Dessa forma, submeto a deliberação pela Diretoria Colegiada e solicito a inclusão deste voto em Circuito Deliberativo.



Documento assinado eletronicamente por **Meiruze Sousa Freitas, Diretora**, em 27/05/2021, às 10:58, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 6º, § 1º, do Decreto nº 8.539, de 8 de outubro de 2015

http://www.planalto.gov.br/ccivil_03/_Ato2015-2018/2015/Decreto/D8539.htm.



A autenticidade deste documento pode ser conferida no site <https://sei.anvisa.gov.br/autenticidade>, informando o código verificador **1463085** e o código CRC **E1DEC069**.

Referência: Processo nº 25351.910155/2021-30

SEI nº 1463085