

VOTO Nº 97/2021/SEI/DIRE2/ANVISA

Processo nº 25351.915625/2021-51

Expediente nº 2102079/21-0

Analisa a solicitação de autorização, em caráter excepcional, para dispensa da realização de controle de qualidade pelo importador para medicamento Trikafta® indicado para tratamento de pacientes com Fibrose Cística

Área responsável: GQMED/GGMED.

Relator: Meiruze Sousa Freitas

1. Relatório

Trata-se de pedido de isenção do controle de qualidade realizado pelo importador para o medicamento Trikafta, protocolado pela empresa Vertex Farmacêutica do Brasil Ltda, por meio dos documentos "Carta solicita isenção do controle de qualidade" Sei 1468766 e Sei 1502875.

A empresa informa que o Trikafta (elexacaftor + tezacaftor + ivacaftor) é um medicamento destinado ao tratamento de fibrose cística (FC), uma doença rara, genética e potencialmente fatal, para pacientes acima de 6 anos que tenham pelo menos uma mutação F508del no gene regulador de condutância transmembrana da fibrose cística (CFTR) ou uma mutação no gene CFTR que seja responsiva com base em dados in vitro. Com a entrada de Trikafta no mercado mais de 50% dos 5.417 pacientes poderão ser beneficiados.

O pedido de registro foi submetido (expediente 1200613/21-1) a essa Agência em 26 de Março 2021, sob solicitação de priorização de análise amparada no Art. 39, itens I e II da RDC nº 204/2017, dado que elexacaftor é um Insumo Farmacêutico Ativo inédito no país, classificando Trikafta como um Medicamento Novo, bem como a FC ser considerada uma doença rara debilitante.

A empresa realizou, em **27 de novembro de 2020**, reunião de pre-submissão com essa Agência para apresentar o produto e, dentre os pontos abordados foi discutido a isenção do controle de qualidade local para o medicamento. Os técnicos presentes na reunião orientaram que a empresa endereçasse o pedido de isenção ao Gabinete do Diretor Presidente no formato de excepcionalidade, tendo em vista não ser possível o enquadramento do produto na RDC 205/2017, que trata sobre o registro de medicamentos destinados ao tratamento de doenças raras, devido ao limitante prazo para submissão do pedido de registro estabelecido em tal regulamentação.

O medicamento TRIKAFTA® foi submetido a Agência Sanitária dos Estados Unidos da América (FDA) em **19 de julho de 2019** com as informações de pacientes na faixa etária acima de 12 anos e uma nova submissão com dados para faixa pediátrica de 6 a 11 anos ocorreu em 8 de dezembro de 2020. Embora a empresa **não tenha atendido o parágrafo 3 do Art. 18 da RDC 205/2017**, entende ser passível obter o enquadramento para

a via de priorização estabelecida na RDC 205/2017, tendo em vista que o medicamento é destinado à Doença Rara Fibrose Cística.

A empresa possui 3 medicamentos (Orkambi, Kalydeco e Symdeko) registrados nessa Agência que possuem a isenção, concedida pela RDC nº 205 de 2017. Defende que o Trikafta apresenta perfil de estabilidade muito robusto, demonstrado a partir de resultados obtidos em estudos conduzidos em longa duração e acelerado nas condições climáticas de zona IVB. Juntamente com os estudos clássicos de longa duração e acelerado, foi conduzido um estudo específico com o objetivo de compreender os impactos de eventuais episódios de excursão de temperatura que poderiam ocorrer durante o transporte. Neste estudo, os medicamentos foram expostos a temperaturas de 50°C e 60°C por 14 dias, e submetidos a três ciclos de -20°C por até 2 dias seguidos de 2 ciclos de 2 dias a 40°C/75% de umidade relativa, sendo analisados posteriormente, com resultados dentro das especificações em relação aos produtos de degradação, dosagem, umidade e demais atributos de qualidade.

Assim como para os produtos da Vertex já registrados no país, a empresa informa que o medicamento em questão será importado utilizando transporte qualificado. Foi realizado o estudo da rota, da caixa com o material refrigerante, e todos os demais detalhes pertinentes a esta atividade. Toda carga enviada será acompanhada por um registrador de temperatura, que será avaliada antes da liberação de cada lote. No caso de eventuais excursões, uma análise de risco será conduzida, sendo o lote liberado somente após a confirmação de que seus atributos de qualidade foram mantidos com base nos estudos de excursão, estudos de estabilidade e demais parâmetros técnico-científicos.

Foi conduzida uma avaliação das reclamações de mercado em relação à queixa-técnica dos produtos já registrados e importados pela Vertex Brasil. Foi verificado que não houve casos de problemas relacionados a avarias e eficácia, que poderiam indicar problemas sistemáticos em relação ao transporte e distribuição.

Nesse contexto, informa que os pontos abordados acima demonstram que a empresa tem sob controle os atributos que garantem a qualidade do produto, desde sua origem até a distribuição em território brasileiro, e que a dispensa do controle de qualidade a ser realizada pelo importador não ofereceria risco de qualidade e consequentemente riscos aos pacientes. Deste modo, a empresa respeitosamente solicita a isenção do controle de qualidade local.

Para esta análise a Gerência Geral de Medicamentos e Produtos Biológicos (GGMED) foi consultada.

2. 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 produto 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.

Ocorre que o descumprimento do importador refere-se ao prazos exíguos que não foram cumpridos no processo de registro do medicamento Trikafta, o que *per si*, impediria a análise do processo à luz da RDC 205/2017, conforme destacado:

Art. 18. Os seguintes procedimentos devem ser seguidos para fins de registro de novo medicamento para doença rara:

I - solicitação de reunião de pré-submissão pelo interessado para apresentação do produto;

II - realização da reunião de pré-submissão para apresentação do produto, em até 60 dias após a solicitação pelo interessado;

III - submissão de solicitação de registro pelo interessado, mediante utilização de código de assunto específico, em até trinta dias após a realização da reunião de pré-submissão;

IV - avaliação da solicitação de registro do medicamento pela Anvisa em até sessenta dias após a submissão, com emissão de notificação de exigência ou parecer conclusivo;

V - realização de reunião, caso o interessado entenda necessário, para discussão das exigências;

VI - cumprimento das exigências, pelo interessado, em até trinta dias após leitura da notificação; e

VII - avaliação do cumprimento das exigências, pela Anvisa, em até quarenta e cinco dias após a submissão na agência.

§ 1º A ausência de solicitação de reunião de pré-submissão, nos termos do inciso I do caput, impedirá a análise da solicitação de registro segundo esta resolução.

§ 2º No caso de medicamentos de desenvolvimento nacional, a solicitação de reunião de pré-submissão pode ser realizada a qualquer tempo, desde que não tenha sido solicitado registro em outra autoridade reguladora.

§ 3º No caso de medicamentos importados, a solicitação de reunião de pré-submissão deve ser realizada em até sessenta dias após a primeira solicitação de registro em outra autoridade reguladora, salvo se não for imputável à empresa interessada.

§ 4º Nos casos em que os registros de medicamentos para doenças raras tenham sido solicitados ou caso os medicamentos já estejam registrados em outras autoridades anteriormente à publicação desta resolução, serão aceitas solicitações de reuniões de pré-submissão previstas no inciso I do caput a qualquer tempo. (grifo nosso)

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.

Neste sentido, a Gerência Geral de Medicamentos e Produtos Biológicos (GGMED), se posicionou por meio NOTA TÉCNICA Nº 296/2021/SEI/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.

A Gerência de Avaliação de Qualidade de Medicamentos Sintéticos (GQMED) também afastou o enquadramento do medicamento na RDC 205/2017, por meio do DESPACHO Nº 267/2021/SEI/GQMED/GGMED/DIRE2/ANVISA, justificando que a empresa não cumpriu os prazos estipulados em norma. Deste modo, a ela não caberia o

enquadramento na referida RDC, tampouco os demais benefícios decorrentes desse enquadramento. No entanto, a isenção do controle de qualidade do importador, conforme exposto na NOTA TÉCNICA Nº 53/2021/SEI/GQMED/GGMED/DIRE2/ANVISA, entendeu ser razoável em uma relação benefício-risco.

3. Voto

Assim, considerando que o medicamento Trikafta® 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, **Voto pela Aprovação** da autorização, em caráter excepcional, para dispensa da realização de controle de qualidade em território nacional pelo importador, do medicamento Trikafta®(ainda sem registro).

Esta excepcionalidade para dispensa de controle de qualidade do medicamento Trikafta® 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 importadora, 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 08/07/2021, às 15:18, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. § 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 **1471341** e o código CRC **E6557399**.