

**VOTO Nº 144/2021/SEI/DIRE2/ANVISA**

Processo nº 25351.920968/2021-38

Expediente nº 3143170/21-2

Solicitação de concessão de excepcionalidade para análise dos cumprimentos de exigência exarados pela CETER, GQMED, GFARM e COINC referentes à análise do processo de submissão de registro do medicamento novo Cuprior®

Área responsável: GGMED e GGMON

Relator: Meiruze Sousa Freitas

**1. Relatório**

Refiro-me à carta protocolada pela empresa GMP ORPHAN FARMACÊUTICA DO BRASIL LTDA, com solicitação de concessão de excepcionalidade para análise dos cumprimentos de exigência exarados pela CETER, GQMED, GFARM e COINC relacionados à análise do processo de submissão de registro do medicamento novo Cuprior® (Tetracloridrato de Trientina- TETA 41-10) destinado ao tratamento da Doença de Wilson, classificada como doença rara. A avaliação prioritária deste processo foi concedida de acordo com a Resolução RDC 205/2017.

A empresa procedeu a submissão de registro do medicamento Cuprior® (processo nº 25351.688245/2020-58 e Expediente: 4517301/20-0) em dezembro de 2020. Nesse contexto, traz as informações abaixo sobre todas as exigências recebidas e seus respectivos prazos para cumprimento, conforme consta do sistema Solicita:

- a) Em 05/01/2021, a empresa recebeu a primeira Notificação de exigência nº 0051949/21-9 exarada pela CETER, a qual foi cumprida pela empresa em 12/02/2021 (Expediente do cumprimento de exigência nº 0579981215 e protocolo nº 25352144159202117).
- b) Em 22/03/2021, nova Notificação de exigência nº 1100680/21-3 foi exarada pela CETER, a qual foi cumprida pela empresa em 21/07/2021 sob expediente nº 2842494211 e protocolo nº 2535281 1945202123 dentro do prazo dos 120 dias máximos, explicitados nas considerações finais da Notificação em comento e disponível no Sistema Solicita.
- c) Em 29/03/2021, a empresa recebeu a Notificação de Exigência nº 0760186/21-7 exarada pela GFARM. Esta Notificação foi elaborada em 25/02/2021, porém apenas foi disponibilizada à empresa via sistema Solicita em 29/03/2021, pois, segundo a empresa, devido às reestruturações sofridas pela área àquela época não havia gerente empossado que pudesse assinar a Notificação. A empresa solicitou inclusive esclarecimentos da área, conforme e-mails encaminhados. Assim, a empresa teria até dia 27/07/2021 para protocolar o cumprimento desta exigência, visto que o prazo dos 120 dias

máximos para cumprimento da exigência também estava explicitado nas considerações finais da Notificação em comento e disponível no Sistema Solicita.

d) Em 22/03/2021 a empresa recebeu a Notificação de Exigência nº 1108211/21-9 exarada pela GQMED. Para esta exigência, a empresa teria até dia até 03/08/2021, atendendo ao prazo dos 120 dias máximos, explicitados nas considerações finais da Notificação em comento e disponível no Sistema Solicita.

e) Por fim, em 17/05/2021 a empresa recebeu a Notificação de Exigência nº 1905270/2 1-7 exarada pela COINC. Para esta exigência, a empresa teria até dia até 05/08/2021 atendendo ao prazo dos 120 dias máximos, explicitados nas considerações finais da Notificação em comento e anteriormente a 16/09/2021 que é a data limite para submissão do cumprimento de exigência disponível no Sistema Solicita.

A empresa destaca que, apesar de ter solicitado priorização de análise do referido processo de registro de acordo com a Resolução RDC 205/2017, considerou o período para cumprimento das exigências como sendo de 120 dias corridos, conforme descrito nas próprias notificações de exigência e equivocadamente não solicitou arquivamento temporário de processo conforme os ditames da Resolução RDC 433/2021.

Quando do recebimento das notificações de exigência era de conhecimento da empresa que a RDC 433/20 estabelece procedimentos alternativos ao cumprimento dos prazos processuais podendo a empresa solicitar à Anvisa arquivamento temporário de processo por 120 dias a contar da submissão do referido arquivamento. **Porém, estando contemplado o prazo de 120 dias nas considerações finais de todas as notificações de exigência acima citadas, a empresa julgou ter sido beneficiada pela Anvisa com uma dilatação de prazo além dos 30 dias trazidos pela RDC 205/2017, tornando o trâmite de solicitação de arquivamento temporário pela RDC 433/20 desnecessário.**

Desde o recebimento das notificações acima citadas, a empresa informa que tem trabalhado arduamente em providenciar as informações e documentações solicitadas pelas diferentes áreas da GGMED mesmo frente à situação emergencial deflagrada pela pandemia de covid-19 no Brasil. Informa que foram várias as dificuldades vivenciadas na execução de algumas atividades imprescindíveis à obtenção de dados e informações para elaboração dos cumprimentos de exigência tais como, afastamento de funcionários por terem adquirido covid-19, empresas fechadas devido às medidas de isolamento social, dificuldade na obtenção de documentos apostilados, enfim, uma gama de empecilhos ocorridos nos últimos meses.

A empresa informa ainda que recebeu em 13/07/2021 e 16/07/2021 os Ofícios nº 2719170212 e 2772685211, ambos lidos em 19/07/2021, pedindo à empresa que se manifestasse em 24h quanto ao interesse na continuidade da análise do processo de registro do medicamento Cuprior® já que a empresa havia perdido o prazo de 30 dias para cumprimento das exigências, conforme a RDC 205/2017.

A empresa respondeu aos dois Ofícios ratificando o interesse pela análise do processo e clamando às áreas que não indefiram as petições/processo.

De qualquer forma, **a empresa atestou que das quatro exigências, a exarada pela CETER foi cumprida em 21/07/2021, a da GFARM seria cumprida em 27/07/2021, a da GQMED em 03/08/2021 e a da COINC em 05/08/2021, todas dentro do prazo de 120 dias.**

A empresa alega que em hipótese alguma agiu de má fé ou com qualquer

intenção de prejudicar as gerências e coordenações envolvidas na análise do processo de registro do medicamento Cuprior®. Complementa que ocorreu um extremo mal entendido e inabilidade na interpretação da RDC 433/2021 e a indução ao erro levada pela informação nas notificações, as quais informavam o prazo de 120 dias corridos para cumprimento das exigências.

Diante de todo o exposto, a empresa explicita seu interesse pela continuidade na avaliação do processo de registro do medicamento Cuprior® nº 25351.688245/2020-58 e solicita anuência para que os cumprimentos de exigência sejam analisados pelas áreas da GGMed envolvidas sem que haja prejuízo à análise do processo em comento.

Para a avaliação do pedido, foram solicitadas as manifestações da Coordenação de Equivalência Terapêutica-CETER, da Coordenação de Inovação Incremental-COINC, da Gerência de Avaliação de Qualidade de Medicamentos Sintéticos- GQMED e da Gerência de Farmacovigilância-GFARM.

## 2. **Análise**

A Gerência Geral de Medicamentos e Produtos Biológicos (GGMed) considerou as informações prestadas por suas áreas vinculadas, CETER, COINC e GQMED, e por meio da **NOTA TÉCNICA Nº 360/2021/SEI/GGMED/DIRE2/ANVISA**, informou o que segue.

O medicamento Cuprior® (Tetracloridrato de Trientina) é indicado para o tratamento da Doença de Wilson (DW), condição clínica rara com prevalência estimada no Orphanet de 0,33 por 10.000 pessoas com uma prevalência de nascimento de 0,22 por 10.000. No Brasil, conforme o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) Doença de Wilson, publicado pelo Ministério da Saúde, a prevalência é de aproximadamente 1:30.000.

Trata-se de um distúrbio autossômico recessivo causado por uma mutação no gene ATP7B, localizado no cromossomo 13, que resulta no comprometimento das funções de transporte e acúmulo de cobre no corpo. Quando não tratada, a DW é fatal. O prognóstico de sobrevida depende da gravidade da doença hepática e neurológica, e da adesão ao tratamento medicamentoso.

O tratamento da DW visa controlar os níveis de cobre dentro de limites aceitáveis. Principalmente nas fases iniciais da doença, uma dieta adequada com baixa quantidade de cobre deve ser adotada, mas a dieta isoladamente não é suficiente. No Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Doença de Wilson são reconhecidos como terapia farmacológica a penicilamina, a trientina (princípio ativo de Cuprior®), a piridoxina e o sulfato de zinco heptahidratado.

A trientina, como um agente quelante de cobre, pode remover o cobre que já se acumulou no corpo dos pacientes e manter os níveis para prevenir a progressão da doença. A penicilamina também é uma substância quelante do cobre indicada para o tratamento da DW, porém, conforme apresentado pela requerente no processo de registro, causa inúmeros efeitos adversos que inviabiliza em muitos casos a continuidade do tratamento (cerca de 20 a 30% dos pacientes apresentam reações adversas).

A eficácia da terapia farmacológica pode diminuir quando a doença está mais avançada. Se os pacientes já estão apresentando cirrose descompensada, eles podem ser tratados intensamente com quelantes, no entanto, se não houver resposta a essa abordagem, seria necessário um transplante de fígado. Para pacientes que desenvolvem insuficiência hepática aguda, o transplante hepático é a única opção para sobrevida, com desfechos mais insatisfatórios observados em pacientes com sintomas neuropsiquiátricos.

A RDC 205/2017 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 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.

A referida norma é clara quanto aos prazos para cada uma das etapas do processo de submissão e análise de registro de um medicamento sob o procedimento especial para doenças raras, assim como na RDC 433/2020 é prevista expressamente a necessidade de que a empresa solicite o arquivamento temporário para a concessão da extensão do prazo para o cumprimento de uma exigência técnica. Assim, não resta dúvidas quanto ao descumprimento das referidas resoluções quando da não apresentação do cumprimento da exigência técnica no prazo de 30 dias. Dessa forma, o pleito da empresa, solicitar um prazo maior para cumprimento das exigências, prejudica a disponibilização célere do medicamento à população, objetivo precípuo da RDC 205/2017.

Entretanto, a GGMED entende que há de se considerar que, de fato, a nota de rodapé presente nas exigências do sistema Datavisa, que referencia o prazo de cumprimento de 120 dias previsto para processos ordinários, pode induzir empresas menos experientes ao erro, assim como a contagem de prazo dos sistemas Datavisa e Solicita. De todo modo, considerando a previsão expressa da RDC 205/2017, entende-se que a empresa deveria ter questionado a GGMED quanto ao prazo para o cumprimento das exigências. Complementa que há de se considerar ainda, que não há risco sanitário envolvido na solicitação e que, apesar de o pleito da empresa atrasar a disponibilização do medicamento à população, o indeferimento do pedido de registro prejudicaria de forma ainda maior o acesso à esse medicamento.

Diante de todas as considerações citadas, a GGMED se posiciona **favorável** ao pleito da empresa, tendo em vista que: a nota de rodapé presente nas exigências do sistema Datavisa, assim como a contagem de prazo dos sistemas Datavisa e Solicita, poderiam de fato induzir empresas ao erro; não há risco sanitário envolvido na solicitação; apesar de o pleito da empresa prejudicar a disponibilização célere do medicamento à população, ferindo deste modo o objetivo precípuo da RDC 205/2017, o indeferimento do pedido de registro prejudicaria de forma ainda maior o acesso à esse medicamento, principalmente diante de sua relevância.

Também, recomendou à empresa uma maior atenção quanto a essa questão para submissões futuras.

Por fim, considerando que o cumprimento da exigência foi protocolado em 27/07/2021, previamente ao julgamento do pedido de tratamento excepcional em tela, caso este venha a ser concedido, a GGMED solicita que a contagem do prazo de 45 dias para a análise do cumprimento de exigência pela área técnica, previsto no inciso VII do art. 18 da RDC 205/2017, seja iniciada da manifestação da Diretoria da Anvisa, e não do protocolo do cumprimento, conforme previsto na RDC 205/2017.

A GFARM, por meio da **NOTA TÉCNICA Nº 57/2021/SEI/GFARM/GGMON/DIRE5/ANVISA** considerou o fato de que a nota de rodapé presente na exigência do sistema Datavisa, referenciando o prazo de cumprimento de 120 dias previsto para processos ordinários, pode confundir as empresas, o que levou a empresa em questão a considerar o período para cumprimento da exigência como sendo de 120 dias corridos conforme descrito na própria notificação de exigência. Também, considerou que não há risco sanitário envolvido na solicitação e que indeferimento do pedido de registro pode

prejudicar o acesso da população ao medicamento. Assim, a Gerência de Farmacovigilância se manifestou **favorável** ao pleito da empresa na continuidade da análise do processo de registro do medicamento Cuprior®. Por fim, recomendou que a empresa GMP ORPHAN FARMACÊUTICA DO BRASIL LTDA seja alertada quanto ao cumprimento de prazos previstos neste tipo de processo e que sejam adotadas melhorias por parte da empresa quanto ao acompanhamento de processos de registro nesta e em futuras submissões.

### 3. Voto

Ante o exposto, considerando a relevância clínica do medicamento, destinado ao tratamento da Doença de Wilson, classificada como doença rara, não há risco sanitário envolvido na solicitação; que o indeferimento do pedido de registro prejudicaria de forma ainda maior o acesso à esse medicamento, principalmente diante de sua relevância e que a nota de e rodapé presente nas exigências do sistema Datavisa, assim como a contagem de prazo dos sistemas Datavisa e Solicita, poderiam de fato induzir empresas ao erro, Voto **FAVORAVELMENTE** à concessão da excepcionalidade para análise dos cumprimentos de exigência exarados pela CETER, GQMED, GFARM e COINC referentes à análise do processo de submissão de registro do medicamento novo Cuprior®.

Ressalto também a importância da empresa GMP ORPHAN FARMACÊUTICA DO BRASIL LTDA manter a sempre diligência e atenção quanto a essa questão para submissões futuras.

Por fim, considerando que o cumprimento da exigência foi protocolado em 27/07/2021, previamente ao julgamento do pedido de tratamento excepcional em tela, caso este venha a ser concedido, que seja considerado **o início da contagem do prazo de 45 dias para a análise do cumprimento de exigência pela área técnica, previsto no inciso VII do art. 18 da RDC 205/2017, à partir da emissão do Extrato de Deliberação da Diretoria da Anvisa, e não do protocolo do cumprimento**, conforme previsto na RDC 205/2017.

Encaminho o presente voto à Diretoria Colegiada da Anvisa para a decisão final, assim, solicito a inclusão em Circuito Deliberativo.



Documento assinado eletronicamente por **Meiruze Sousa Freitas, Diretora**, em 18/08/2021, às 19:26, 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](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 **1559207** e o código CRC **F271DE0C**.