

**VOTO Nº 195/2022/SEI/DIRE4/ANVISA**

Processo nº 25351.912618/2022-89

Expediente nº 4931410/22-7

Analisa a solicitação de excepcionalidade, protocolada pela empresa Sandoz do Brasil Indústria Farmacêutica Ltda., para isenção de análise local de controle de qualidade referente ao medicamento importado acetato de leuprorrelina (Lectrum).

Requerente: Sandoz do Brasil Indústria Farmacêutica Ltda. CNPJ: 61.286.647/0001-16

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 Sandoz do Brasil Indústria Farmacêutica Ltda., CNPJ: 61.286.647/0001-16, que requer isenção de análise local de controle de qualidade para o medicamento importado acetato de leuprorrelina (Lectrum) (SEI nº 2107310).

A empresa já havia solicitado pedido semelhante para diversos produtos de seu portfólio, incluindo o medicamento em tela, sob alegação de dificuldades logísticas e de manufatura de produtos fundamentais para a manutenção da saúde pública, impactados em razão da pandemia global de Covid-19 (SEI nº 1997855).

Na ocasião, a Diretoria Colegiada da Anvisa (Dicol) decidiu por negar provimento ao pleito, conforme Circuito Deliberativo (CD) 963/2022, de 26/09/2022, nos termos do Voto nº 158/2022/SEI/DIRE4/ANVISA (SEI nº 2046773).

Entretanto, o acetato de leuprorrelina (Lectrum) não foi relacionado na decisão ou no Voto que a subsidiou, razão pela qual a empresa reapresenta o pedido excepcional, acompanhado de argumentações específicas relacionadas a esse produto, conforme segue.

A empresa informa que o acetato de leuprorrelina (Lectrum) é indicado para o tratamento paliativo de câncer de próstata em estágio avançado, mioma no útero, endometriose, puberdade precoce e câncer de mama avançado, em associação ao tamoxifeno, em mulheres na pré e perimenopausa.

O produto é fabricado na Argentina e o tempo médio de desembaraço para importação é de 10 (dez) a 14 (quatorze) dias, somando-se a esse período 22 (vinte e dois) dias, em média, para a realização da análise de controle de qualidade pelo importador, quando então o produto é liberado ao mercado.

A interessada relata que, devido a permanência das dificuldades na distribuição do medicamento, acrescida da intensificação de sua demanda pela notificação de descontinuação definitiva do medicamento referência, há a previsão de não atendimento na entrega de mais de 27.510 unidades nos próximos meses (dezembro/22 a fevereiro/23).

Desse modo, alega que a isenção do controle de qualidade é a forma vislumbrada para normalizar seu estoque e atendimento ao mercado, proporcionando o tratamento adequado a todos os pacientes.

É o relatório.

## 2. **Análise**

Inicialmente, ratifico que a primeira solicitação apresentada pela Sandoz do Brasil para dispensar, de forma excepcional, a realização do controle de qualidade pela importadora contemplava diversos medicamentos, incluindo o acetato de leuprorrelina (Lectrum) (SEI nº 1895666).

Ocorre que, diferentemente do pedido ora em análise, a petição anterior não trazia argumentação clara e precisa quanto ao risco de desabastecimento de cada um dos produtos que compunham o pleito, o que impossibilitou uma avaliação assertiva do benefício-risco relacionado à eventual concessão do pedido excepcional, para cada produto. Destaco, ainda, que foram identificadas opções terapêuticas para os medicamentos amoxicilina/clavulanato de potássio (Claxam), axecilcefuroxima (Zinnat), cefuroxima sódica (Zinacef), sugamadex sódico (Sugadloz), entacapona (Comtan), que apresentavam concorrentes com registros ativos no sistema Datavisa.

Assim, a soma desses fatores contribuiu para a negativa do pedido.

De outro modo, no pedido em tela, que é apresentado especificamente para o produto acetato de leuprorrelina (Lectrum), a empresa traz informações sobre as dificuldades de atendimento à demanda do produto, não somente pelas questões logísticas que afetam toda a cadeia, mas também pela notificação de descontinuação do medicamento referência, que pode levar ao desabastecimento do mercado e com a consequente dificuldade de acesso ao produto pelos pacientes.

Esse entendimento é ratificado pela Gerência de Inspeção e Fiscalização Sanitária de Medicamentos e Insumos Farmacêuticos (Gimed/GGFIS), que, em sua avaliação sobre o pedido em tela, apresentada por meio da Nota Técnica nº 515/2022/SEI/GIMED/GGFIS/DIRE4/ANVISA (SEI nº 2117274), informa que a participação de mercado do medicamento Lectrum é significativa para o abastecimento de produtos a base de acetato de leuprorrelina, concluindo que a eventual ausência do produto provavelmente acarretaria em desabastecimento de mercado, com alto risco de impacto para a saúde pública.

A área ressalta que o medicamento está enquadrado na classe terapêutica "L2A3 - análogos hormonais de liberação de gonadotrofinas citostáticos", considerada sensível para fins de análise de risco de desabastecimento.

A Gimed/GGFIS também destaca que a leuprorrelina nas concentrações de 3,5mg e 11,25 mg está listada na Relação Nacional de Medicamentos Essenciais (RENAME 2020) do Ministério da Saúde, que é referência para a execução dos programas de assistência farmacêutica no âmbito do Sistema Único de Saúde (SUS).

Às considerações da Gimed/GGFIS, acrescento que os [medicamentos de referência](#) correspondentes às apresentações comercializadas pela empresa Sandoz do

Brasil são: Lupron Depot (acetato de leuprorrelina), apresentação 3,75 MG PO LIOF SUS INJ CT FA VD TRANS AMP DIL X 1,5 ML + SER + 2 AGU, registro nº 198600007, do laboratório Abbvie, e Eligard (acetato de leuprorrelina), apresentação 7.50 MG PO LIOF SUS INJ CT FA VD TRANS AMP DIL X 1,5 ML + SER + 2 AGU, registro nº 122140074, do laboratório Zodiac. Os dados de comercialização desses produtos, obtidos do sistema SAMMED, evidenciam sua interrupção, tal qual relatado pela peticionante.

Adicionalmente, a Gerência de Avaliação de Qualidade de Medicamentos Sintéticos (GQMED/GGMED), responsável pelo registro do medicamento, também manifestou-se sobre o pedido (SEI nº 2117823) chamando atenção para a importância das condições de armazenamento e transporte para a cinética de liberação do princípio ativo do medicamento Lectrum, visto se tratar de produto de liberação prolongada, que apresenta alta complexidade de formulação e de processo produtivo:

O produto é formado por microesferas e o responsável pela liberação prolongada é o polímero de ácido glutâmico e ácido láctico (PLGA). Este polímero é desenvolvido para sofrer hidrólise de forma lenta e gradual em temperatura fisiológica. A hidrólise do polímero causa erosão da microesfera e conseqüente liberação do princípio ativo. Nesse contexto, ressalta-se a complexidade da formulação e do processo produtivo desse medicamento.

Tem-se, portanto, que no caso de medicamentos de liberação modificada à base de PLGA, não somente a formulação e o processo de produção podem fazer uma grande diferença na cinética de liberação, mas também a temperatura e as condições de transporte do medicamento. Uma eventual excursão de temperatura poderia causar a fusão ou hidrólise parcial do polímero PLGA, com conseqüente alteração das propriedades físicas do produto. Um produto desenvolvido para liberar o fármaco em 28 dias poderia, em tese, liberá-lo em menos tempo ou ter um efeito de liberação de grande quantidade de ativo em curto período de tempo (fenômeno de dose dumping), representando risco inaceitável ao paciente. Ademais, como o produto tem características físicas peculiares, sendo derivado de uma emulsão, não há como saber se outros fatores além da temperatura que podem sofrer alteração durante o transporte (ex. vibração, agitação ou exposição a umidade) podem influenciar de alguma forma no comportamento do produto, **de forma que as dificuldades associadas ao produto nesse caso específico não seriam resolvidas tão somente com uma qualificação de transporte.**

(grifo nosso)

Pelas razões apresentadas, a GQMED/GGMED considera que o controle de qualidade pelo importador em território nacional é um requerimento técnico para garantir que as condições de transporte do medicamento não trazem riscos à qualidade, à segurança e à eficácia do produto. Portanto, o controle de qualidade do produto corresponde a requisito que apresenta criticidade, em especial no que se refere ao monitoramento da cinética de dissolução.

Esclarece a área que o teste de liberação *in vitro* (dissolução) possui grande relevância no sentido de avaliar a velocidade e magnitude da liberação do fármaco da forma farmacêutica, tendo influência direta na eficácia e na segurança do produto.

A GQMED/GGMED recorda que no primeiro pedido de excepcionalidade apresentado, referenciado nesse Voto (SEI nº 1997855), a empresa informou que a cadeia de transporte para todos os processos de importação dos produtos do grupo Novartis é monitorada. Ou seja, a condição de temperatura durante cada operação de transporte é adequadamente registrada por equipamento calibrado, comprovando-se assim que o medicamento foi mantido dentro das condições de armazenamento preconizadas no registro da Anvisa. Qualquer excursão de temperatura é adequadamente registrada e avaliada em sistema de qualidade apropriado. A garantia de que o produto não sofreu nenhum impacto durante o transporte garante também a manutenção e confiabilidade dos resultados de liberação gerados na origem (site fabricante).

A interessada também informou que todos os lotes liberados serão documentados no Sistema de Qualidade para fins de rastreabilidade, o que permitirá acompanhar e monitorar eventos adversos e reclamações técnicas recebidos do mercado por de seu sistema de Farmacovigilância e Reclamação Técnica. Adicionalmente, destaca que, caso haja qualquer excursão de temperatura não suportada durante o transporte, será realizada a análise completa dos lotes impactados.

A QQMED/GGMED considera que as informações prestadas são relevantes para mitigação do risco associado à isenção do controle de qualidade do importador e que devem ser mantidas, caso a excepcionalidade seja concedida. Entretanto, considerando as características complexas do medicamento já discutidas, defende a manutenção do teste de liberação *in vitro* (dissolução), considerado crítico para o medicamento Lectrum, devendo o ensaio ser realizado no Brasil.

### 3. Voto

Diante do exposto, **VOTO** pela **APROVAÇÃO** da solicitação excepcional apresentada pela empresa Sandoz do Brasil Indústria Farmacêutica Ltda., alusiva à **isenção de análise local de controle de qualidade para o medicamento importado Lectrum (acetato de leuprorrelina), até fevereiro de 2023**, mediante atendimento dos requisitos abaixo relacionados:

- a) realizar o teste de liberação *in vitro* (dissolução) no Brasil;
- b) assegurar o monitoramento e manutenção das condições ideais de transporte para o medicamento e, em caso de excursão de temperatura, realizar a análise de controle de qualidade local de forma completa para os lotes impactados;
- c) certificar-se de que todos os lotes importados sob a presente excepcionalidade sejam devidamente identificados/documentados no Sistema de Qualidade para fins de rastreabilidade, o que permitirá acompanhar e monitorar eventos adversos e reclamações técnicas recebidos por meio do sistema de Farmacovigilância ou Queixa Técnica;

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 11/11/2022, às 17:00, 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 **2116223** e o código CRC **3F7F017F**.