

VOTO Nº Nº 105/2022/SEI/DIRE2/ANVISA/2022/SEI/DIRE2/ANVISA

Processo nº 25351.909389/2022-15

Expediente nº 2551309/22-1

Analisa a solicitação deisenção do controle de qualidade realizado pelo importador para o medicamento Kalydeco (ivacaftor) Grânulos

Área responsável: GGMED

Relator: Meiruze Sousa Freitas

1. Relatório

Trata-se de carta protocolada pelaVertex Farmacêutica do Brasil Ltda., comsolicitação deisenção do controle de qualidade para o medicamento KALYDECO (ivacaftor), forma farmacêutica granulado, processo 25351.050887/2022-41.

Em 31 de janeiro de 2022, a empresa submeteu o pedido deMEDICAMENTO NOVO - Registro de Forma Farmacêutica Nova no País, sob expediente nº 0403485226. Trata-se da forma farmacêutica granulado nas concentrações de 25 mg, 50 mg e 75 mg para atender a população infantil de 4 meses a 6 anos de idade. Atualmente há 27 pacientes diagnosticados com fibrose cística, sem tratamento específico, os quais se beneficiarão com a nova forma farmacêutica de KALYDECO. O pedido de registro foi submetido sob o enquadramento na categoria prioritária de acordo com o art. 3º, itens le II da RDC nº 204/2017.

A empresa esclarece que a forma farmacêutica comprimidos revestidos já é isenta do controle de qualidade local, devido ao processo inicial de registro ter ocorrido sob a régia da Resolução-RDC nº 205 de 28 de dezembro de 2017.

Art. 32 Serão classificadas como prioritárias as petições de registro de medicamentos enquadrados em um ou mais dos seguintes critérios: I- medicamento utilizado para doença negligenciada, emergente ou reemergente, emergências em saúde pública ou condições sérias debilitantes, nas situações em que não houver alternativa terapêutica disponível quando apresentar uma melhora significativade segurança, eficácia ou adesão ao tratamento;

II - medicamento novo,nova forma farmacêutica, nova indicação terapêutica ou nova concentração destinados à população pediátrica; (GRIFO DA EMPRESA)

O medicamento é indicado para o tratamento de fibrose cística (FC) em pacientes que tenham mutação R117H no gene regulador da condutância transmembrana da fibrose cística (CFTR) ou que apresentam uma das seguintes mutações de gating (classe III) no gene regulador da CFTR: G551D, G1244E, G1349D, G178R, G551S, S1251N, S1255P, S549N ou S549R. Atualmente o produto está registrado sob processo de origem nº 25351.656612/2017-59, na forma farmacêutica comprimidos revestidos contendo 150 mg de ivacaftor cada, com indicação para pacientes a partir de 6 anos de idade.

A seguinte sustentação técnica é apresentada pela empresa:

a) ESTABILIDADE: Os grânulos de KALYDECO apresentam 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, para cada uma das concentrações em questão do medicamento. Juntamente com os estudos clássicos de longa duração e acelerado, foram conduzidos estudos específicos 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 às seguintes condições: -20°C por 2 dias; 60°C/75% de umidade relativa por 2 dias; três ciclos de -20°C por 2 dias seguido de 40°C/75% de umidade relativa por 2 dias, sendo analisados posteriormente, com resultados dentro das especificações em relação aos produtos de degradação, dosagem, umidade e demais atributos de qualidade.

b) VALIDAÇÃO DE TRANSPORTE: Assim como para os produtos da Vertex já registrados no país, 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.

c) VERIFICAÇÃO DE QUALIDADE: 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.

d) QUEIXA TÉCNICA: Uma avaliação das reclamações de mercado em relação à queixa-técnica dos produtos já registrados e importados foi conduzida. Foi verificado que não houve casos de problemas relacionados a avarias e eficácia, que poderiam indicar problemas sistemáticos em relação ao transporte e distribuição.

Assim, alega-se 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 oferece risco de qualidade e conseqüentemente riscos aos pacientes.

Pleito similar foi realizado para os medicamentos ORKAMBI grânulos (processo origem nº 25351.565507/2019-73), o qual também tratou-se de uma extensão de linha, e para o registro do medicamento novo TRIKAFTA (processo origem nº 25351.254526/2021-91). Em ambos os casos o pleito foi deferido pela Diretoria.

A fim de subsidiar a decisão da Diretoria Colegiada, foi solicitada a manifestação da Gerência de Avaliação de Qualidade de Medicamentos Sintéticos- GQMED, que emitiu a NOTA TÉCNICA Nº 32/2022/SEI/GQMED/GGMED/DIRE2/ANVISA.

2. **Análise**

A GQMED informa que 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.

O princípio que motiva a dispensa do Controle de Qualidade em território nacional no caso de medicamentos enquadrados na RDC 205/2017 é principalmente devido ao fato de que, por serem medicamentos de baixa produção e de baixo consumo, seria economicamente inviável a instalação de estrutura para realização do controle de qualidade no Brasil; ademais, também em decorrência da produção baixa, tratam-se de poucos lotes produzidos por ano, e 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 mediante apresentação de dados de qualificação de transporte do que inviabilizar o registro destes medicamentos no País.

Do ponto de vista da qualidade, tem-se que a RDC 205/2017 traz os aspectos para minimização do risco associado à isenção do controle de qualidade do importador, ou seja, a isenção é condicionada a apresentação no pedido de registro, do certificado de análises 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.

A petição de registro do produto KALYDECO, processo de origem nº 25351.656612/2017-59, na forma farmacêutica comprimidos revestidos, foi avaliado de acordo com os critérios dispostos pela RDC 205/2017. Conforme consta no Parecer de Deferimento nº 421/2018, foi realizada uma consulta à Procuradoria Geral Federal sobre como proceder nos casos de processos protocolados antes da vigência desta norma. A orientação, conforme Parecer 14/2018/CCONS/PFANVISA/PGF/AGU, de 09/02/2018, foi a de possibilitar, a critério da empresa, o emprego do disposto na RDC 205/2017, após sua vigência, para processos protocolados antes da publicação da norma e cuja decisão não tinha sido emitida pela Anvisa. Neste caso, a empresa optou pelo rito da referida norma e a isenção do controle de qualidade do importador foi concedido em atendimento à premissa do parágrafo 5º do artigo 14 da RDC 205 de 2017:

“§ 5º No caso de medicamentos importados, é permitida 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.”

O produto em tela, na forma farmacêutica de granulado, foi priorizado nos termos dos incisos I e II da RDC 204/2017, por se tratar de medicamento para tratamento de condições sérias debilitantes, nas situações em que não houver alternativa terapêutica disponível e uma nova forma farmacêutica destinada à população pediátrica. Como já assinalado, a isenção do controle de qualidade do importador já foi concedida ao mesmo medicamento, mas em outra forma farmacêutica.

Por fim, a GQMED salienta ser importante ainda a razoabilidade da sustentação técnica apresentada pela empresa, como os dados de suporte dos estudos de estabilidade, da validação de transporte, da verificação da qualidade e das queixas técnicas. No entanto, a conformidade das provas elencadas será analisada durante a avaliação técnica dos aspectos de qualidade da petição de registro do medicamento KALYDECO granulado, podendo novos estudos serem requeridos para demonstrar a conformidade da qualificação do sistema de transporte da Vertex Farmacêutica do Brasil Ltda.

Desta forma, a GQMED/GGMED se posicionou FAVORÁVEL à excepcionalidade pleiteada em uma perspectiva de benefício risco.

3. Voto

Pelo exposto, entendo que o pedido de excepcionalidade é proporcional, uma vez que condição similar já foi aprovada para os medicamentos ORKAMBI grânulos, do mesmo importador.

Exigir do importador, neste momento, a aquisição de equipamentos e todos os trâmites para a realização do controle de qualidade de um medicamento que já teve de outra forma farmacêutica a sua isenção, não seria proporcional, econômico, eficiente e de interesse público, uma vez que poderia haver impactos na promoção do acesso deste medicamento à população, com a urgência requerida para a situação de doenças raras.

Deste modo, considerando que a Vertex Farmacêutica do Brasil Ltda. apresentará (I) estudos de estabilidade que corroboram com o perfil de estabilidade dos grânulos de KALYDECO, (II) dados de qualificação de transporte, (III) compromisso de verificação da qualidade da carga recebida e (IV) avaliação das queixas técnicas já recebidas em detrimento de outros produtos importados com pleito similar, **voto pela APROVAÇÃO**, em caráter excepcional, da solicitação de isenção do controle de qualidade realizado pela Vertex Farmacêutica do Brasil Ltda., para o medicamento KALYDECO Grânulos.

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



Documento assinado eletronicamente por **Meiruze Sousa Freitas, Diretora**, em 02/05/2022, às 14:18, 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.



A autenticidade deste documento pode ser conferida no site <https://sei.anvisa.gov.br/autenticidade>, informando o código verificador **1868704** e o código CRC **386C8957**.